

## **АКТИВАЦИЯ АНТИРАДИКАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ ЗАЩИТЫ В СИСТЕМЕ «МАТЬ – ПЛАЦЕНТА – ПЛОД» КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ДОРОДОВОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД**

Дятлова Л. И.<sup>1</sup>, Михайлов А. В.<sup>1</sup>, Чеснокова Н. П.<sup>2</sup>, Понукалина Е. В.<sup>2</sup>, Глухова Т. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области»;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112), e-mail:gluchova05@mail.ru

Проведена сравнительная оценка механизмов антирадикальной защиты в системе «мать – плацента – плод» у беременных, с дородовым излитием околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели, находившихся на обследовании и лечении в отделении патологии беременности Перинатального центра Саратовской области. Установлено одномоментное возрастание показателей общего антиоксидантного статуса (TAS), содержания церулоплазмينا, активности супероксиддисмутазы в околоплодных водах и в крови беременных с указанным осложнением гестации. Полученные данные свидетельствуют, с одной стороны, о развитии реакций адаптации на фоне избыточного образования свободных радикалов, а с другой, – мониторинг показателей антиоксидантной системы крови и околоплодных вод может иметь прогностическое значение при угрозе преждевременных родов.

Ключевые слова: антиоксидантная система, беременность, преждевременные роды, околоплодные воды, преждевременное излитие вод.

## **ACTIVATION OF ANTI-RADICAL MECHANISMS OF PROTECTION IN THE «MOTHER – PLACENTA – FETUS» SYSTEM AS A PREDICTOR OF PRENATAL RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES**

Dyatlova L. I.<sup>1</sup>, Mikhaylov A. V.<sup>1</sup>, Chesnokova N. P.<sup>2</sup>, Ponukalina E.V.<sup>2</sup>, Glukhova T. N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Perinatal Center of Saratovskaya Oblast'

<sup>2</sup>Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovskii, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B.Kazachya, 112), e-mail:gluchova05@mail.ru

A comparative evaluation of anti-radical protection mechanisms was done in the "mother-placenta-fetus" system of the pregnant women with prenatal rupture of amniotic membranes at the gestation period of 22–34 weeks, who were examined and treated in the department of pregnancy pathology in the Perinatal Center of Saratov region. A cross-sectional increase in levels of total antioxidant status (TAS), ceruloplasmin content, and superoxide dismutase activity in the amniotic fluid and in the blood of pregnant women with specified complication of gestation were established. The findings suggest, on the one hand, the development of adaptation reactions against excessive production of free radicals, and on the other hand, the fact that monitoring the indicators of antioxidant system of blood and amniotic fluid may have prognostic value in case of a threat of preterm labor.

Key words: antioxidant system, pregnancy, preterm delivery, amniotic fluid, premature rupture of amniotic membranes.

### **Введение**

В настоящее время к числу актуальных проблем акушерства и гинекологии относится установление механизмов раннего дородового излития околоплодных вод, являющегося более чем в 50 % случаев непосредственной причиной прерывания беременности [1, 4, 5].

Возможно, что одним из ведущих патогенетических факторов раннего излития околоплодных вод на фоне различных форм генитальной и экстрагенитальной патологии, является активация свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток фетоплацентарного комплекса, а также клеток периферической крови, эндокринных желез, обеспечивающих нормальное развитие плода [2, 6].

Как известно, свободнорадикальное окисление является одним из универсальных механизмов повреждения биомембран клеток различной морфофункциональной организации, межклеточных структур, а также причиной модификации белковых и липидных компонента крови, биологических жидкостей. В то же время свободнорадикальное окисление – это обязательный атрибут функционирования клеток эукариот в условиях нормы. Как известно, 98 % кислорода в организме человека в условиях нормы подвергается тетравалентному восстановлению с образованием  $H_2O$  в митохондриях или в биологических процессах, связанных с генерацией АТФ. Лишь 1–2 %  $O_2$  подвергается последовательному одновалентному восстановлению с образованием свободных радикалов: супероксидного анион-радикала, затем перекиси водорода и гидроксильного радикала. Последние являются мощными окислителями белковых, липидных компонентов клеток, нуклеиновых кислот, приводя их к деградации [2].

В условиях нормы не происходит чрезмерного накопления активных форм  $O_2$ , поскольку они инактивируются при участии антиоксидантной системы клеток различных органов и тканей, периферической крови, различных биологических жидкостей.

Активация свободнорадикального окисления закономерно возникает при различных типовых патологических процессах инфекционно-аллергической, онкологической, воспалительной природы, эндокринопатиях, а также при стрессорных состояниях, гипоксиях различного генеза.

На наш взгляд, недостаточность антиоксидантной системы крови (АОС) и околоплодных вод при одновременном усилении генерации свободных радикалов может быть определяющим фактором несостоятельности околоплодных оболочек и раннего излития околоплодных вод в случаях развития гестационного периода на фоне различных форм генитальной и экстрагенитальной патологии.

**Цель исследования** – определение активности супероксиддисмутазы (СОД), уровня церулоплазмينا и общего антиоксидантного статуса крови и околоплодных вод при раннем родовом излитии в сроки гестации, составляющие 22–34 недели.

#### **Материалы и методы исследования**

В основную группу исследования были включены 20 пациенток, поступивших в отделение патологии беременности Перинатального центра Саратовской области, беременность которых осложнилась преждевременным отхождением околоплодных вод при сроке гестации 22–34 недели. Контрольную группу составили 20 женщин с физиологически протекающей беременностью с аналогичными сроками гестации.

В обеих группах был исследован антиоксидантный статус сыворотки крови и околоплодных вод. Исследования проводились на иммуноферментном анализаторе «Alfa

Prime» фирмы «Meredith Diagnostics» (Англия), 2008 года выпуска. Для определения общего антиоксидантного статуса (TAS), активности СОД были использованы реактивы «Bender Medsystems» (Австрия), а для оценки содержания церулоплазмина применялся реактив «Sentinel» (Италия).

Математическую обработку полученных результатов проводили методом параметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы «Statistica 6.0»

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Прежде всего, была проведена оценка общего антиоксидантного статуса (TAS) околоплодных вод, позволяющего анализировать суммарное состояние различных звеньев антиоксидантной системы. Как оказалось, показатель TAS околоплодных вод беременных с ранним дородовым излитием резко возрастал, что свидетельствовало о развитии компенсаторно-приспособительной реакции, направленной на инактивацию свободных радикалов в системе «мать – плацента – плод». В связи с этим представляло интерес выяснить состояние ферментного звена АОС околоплодных вод по показателям активности СОД и содержанию церулоплазмина в околоплодных водах при указанном течении гестационного периода.

Данные исследования свидетельствовали о резком повышении активности СОД и уровня церулоплазмина в околоплодных водах (табл. 1).

Как известно, СОД является в основном внутриклеточным ферментом, и возрастание ее активности в околоплодных водах может быть одним из проявлений синдрома цитолиза в системе «мать – плацента – плод». В то же время, согласно данным литературы, обнаружена и экстрацеллюлярная высокомолекулярная форма СОД (ММ 120 000 Д), локально связывающаяся гепаринсульфатом гликокаликса эндотелиоцитов и локально защищающая их от свободных радикалов [2].

**Таблица 1**

### **Показатели активности антиоксидантной системы в околоплодных водах у беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод**

Исследуемые показатели	Группа контроля (пациентки с физиологически протекающей беременностью)		Основная группа (беременные с дородовым излитием околоплодных вод при сроке 22–34 недели гестации)		
	n	M ± m	n	M ± m	P
Содержание церулоплазмина, мг/мл	20	527,6±34,80	20	1047,1±80,13	<0,001

Активность СОД, ед/л	20	249,5±12,62	20	302,5±18,10	<0,05
Общий антиоксидантный статус (TAS), моль/л	20	2,1±0,22	20	3,4±0,25	<0,001

Примечание. P рассчитано по отношению к показателям группы пациенток с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

Установлено, что основной биологической функцией СОД является дисмутация супероксидного анион-радикала с образованием  $H_2O_2$ , восстанавливаемой каталазой и глутатионпероксидазой до  $H_2O$ . Что касается значения, обнаруженного нами увеличения содержания в околоплодных водах церулоплазмينا, необходимо отметить его двоякое значение в биологических системах. С одной стороны, церулоплазмин (голубая ферроксидаза) – один из реагентов острой фазы воспаления, гликопротеид, синтезируется в печени, и, соответственно, возрастание уровня этого белка является показателем развития синдрома системного воспалительного ответа.

С другой стороны, церулоплазмин – белок с выраженными антиоксидантными свойствами, определяемыми прямым инактивирующим действием на свободные радикалы за счет супероксиддисмутазной и ферриоксидазной активности, а также непрямым антиоксидантным эффектом, связанным с окислением  $Fe^{2+}$  и аскорбината – патенциальных источников свободных радикалов [2].

В проведенных далее исследованиях представлялось целесообразным выяснить, носит ли системный характер повышение активности ферментного звена антиоксидантной системы, или возникает лишь «локальная» активация антирадикальных механизмов защиты в системе «плацента – плод».

Для частичного решения этого вопроса проведена сравнительная оценка состояния антиоксидантной системы крови в той же группе наблюдения беременных с дородовым излитием околоплодных вод в сроки гестации, составляющие 22–34 недели.

Исследования позволили выявить аналогичную закономерность активации ферментного звена АОС крови, на что указывало возрастание показателя общего антиоксидантного статуса (TAS), активация СОД и повышение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови (табл. 2).

**Таблица 2**

**Показатели активности антиоксидантной системы крови  
у беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод**

Исследуемые показатели	Группа контроля (пациентки с физиологически протекающей беременностью)		Основная группа (беременные с дородовым излитием околоплодных вод при сроке 22–34 недели гестации)		
	n	M ± m	n	M ± m	P
Содержание церулоплазмينا, мг/мл	20	326,3±30,15	20	596,8±42,44	<0,001
Активность СОД, ед/л	20	141,3±14,10	20	202,9±21,14	<0,02
Общий антиоксидантный статус (TAS), моль/л	20	1,4± 013	20	2,3±0,21	<0,02

Примечание. P рассчитано по отношению к показателям группы пациенток с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

Остановившись на общих закономерностях регуляции активности ферментного звена антиоксидантных систем клеток и межклеточных биологических жидкостей, следует отметить, что умеренные концентрации свободных радикалов вызывают адаптивную активацию ферментов, их инактивирующих. В то же время, очевидно, что чрезмерные концентрации супероксиданион-радикала, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, гидроксильного радикала выступают в роли окислителей SH-групп ферментов различной функциональной значимости, в том числе и антиоксидантной системы крови, вызывая их инактивацию.

Таким образом, одномоментная активация антиоксидантной системы крови и околоплодных вод является косвенным признаком развития реакций адаптации на фоне избыточного образования свободных радикалов.

В то же время динамическая оценка состояния антиоксидантной системы крови в группах риска по угрозе прерывания беременности может быть использована в качестве прогностических показателей течения гестации.

### **Выводы**

1. Обнаружены общие закономерности активации антирадикальной защиты клеток и биологических жидкостей в системе «мать – плацента – плод» при раннем дородовом излитии околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели, на что указывает возрастание показателя TAS, содержания церулоплазмينا, активности СОД в крови и околоплодных водах.
2. Активация антиоксидантной системы крови и околоплодных вод при раннем дородовом их излитии является адаптивной реакцией на фоне избыточного образования свободных радикалов, а мониторинг ее интегративных показателей (общего антиоксидантного статуса –

TAS, уровня церулоплазмينا, активности СОД крови матери и околоплодных водах) имеет диагностическое и прогностическое значение.

### Список литературы

1. Абдуллаева Н. А. Цитокиновый дисбаланс в механизмах развития преждевременного излития околоплодных вод/Н.А. Абдуллаева // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 2. – С. 23–26.
2. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний / Н. П. Чеснокова, Т. А. Невважай, В. В. Моррисон и др. / под ред. В. М. Попкова, Н. П. Чесноковой, М. Ю. Ледванова. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2012. – С. 114–162.
3. Козловская И. А. Особенности течения беременности у женщин с дородовым излитием околоплодных вод / И. А. Козловская // *Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России*, Москва, 30 сентября – 2 октября 2008 г. – М., 2008 – С. 225–226.
4. Максимович О. Н. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов / О. Н. Максимович // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – Иркутск, 2006. – № 3(49). – С. 207–212.
5. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. – М.: «Триада-Х», 2005. – 304 с.
6. Патологические и клинические аспекты актуальных проблем акушерства и гинекологии / Под ред. Н. П. Чесноковой, А. В. Михайлова. Саратов: Изд-во СГМУ, 2003. – 511 с.

### Рецензенты:

Рогожина И. Е., д-р мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК ППС ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов.

Андронов Е. В., д-р мед. наук, профессор кафедры нормальной физиологии им. И. А. Чуевского ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов.