

О РОЛИ АКТИВАЦИИ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В ДИНАМИКЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПЕРВОРОДЯЩИХ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Григорьева Н.А., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Рогожина И.Е., Глухова Т.Н.

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

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния процессов липопероксидации и антиоксидантного статуса крови в динамике течения беременности у первородящих активного репродуктивного и позднего репродуктивного возрастов. Проведено клинико-лабораторное обследование 60 практически здоровых первородящих женщин с неосложненным течением гестации. Из исследования были исключены пациентки с отягощенным гинекологическим анамнезом и наличием экстрагенитальной патологии. Контрольную группу составили 20 практически здоровых небеременных женщин во 2-й фазе менструального цикла с неотягощенным гинекологическим и соматическим анамнезами. Оценка содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида в 1-м, 2-м и 3-м триместрах беременности проведена спектрофотометрическими методами исследования, количественное определение перекисей, общий антиоксидантный статус крови, активность супероксиддисмутазы и уровень церулоплазмينا оценивались иммуноферментным методом). Показано, что физиологическое течение гестации у первородящих активного репродуктивного возраста закономерно сочетается с активацией процессов липопероксидации в 1 и 2 триместрах гестации на фоне относительной недостаточности антиоксидантной системы крови. В 3-м триместре гестации у женщин активного репродуктивного возраста отмечено снижение интенсивности свободнорадикального окисления липидов, увеличение показателя общего антиоксидантного статуса. Общей закономерностью изменений метаболического статуса у первородящих позднего репродуктивного возраста является более выраженное накопление в крови продуктов липопероксидации во 2-м и 3-м триместрах гестации.

Ключевые слова: беременность, липопероксидация, антиоксидантный статус, активный репродуктивный возраст, поздний репродуктивный возраст

ON THE ROLE OF ACTIVATION OF LIPID PEROXIDATION IN THE DYNAMICS OF PHYSIOLOGICAL PREGNANCY IN NULLIPAROUS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Grigorieva N.A., Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Rogozhina I.E., Glukhova T.N.

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

The purpose of this study was to examine the state of lipid peroxidation and antioxidant status in blood flow dynamics of pregnancy in nulliparous of active reproductive and late reproductive ages. Clinical - laboratory examination of 60 healthy nulliparous women with uncomplicated gestation, of which 35 patients were in the active reproductive age, 25 patients - in late reproductive age. The control group consisted of 20 healthy non-pregnant women in the 2nd phase of the menstrual cycle with uncomplicated gynecological and somatic anamnesis. The study of the content in the blood of intermediates of lipid peroxidation (diene conjugates, malondialdehyde in the 1st, 2nd and 3rd trimesters of pregnancy carried out by spectrophotometric methods of research, quantitative determination of peroxides, total antioxidant status of blood, activity of superoxide dismutase and ceruloplasmin levels were assessed by ELISA. Physiological gestation in nulliparous active reproductive age naturally combined with the activation of lipid peroxidation in 1 and 2 trimesters of gestation on the background of the relative failure of antioxidant system of the blood. In the 3rd trimester of pregnancy in women of active reproductive age decreased the intensity of free radical oxidation of lipids, increase in the total antioxidant status. General law change the metabolic status in nulliparous late reproductive age is more pronounced accumulation of lipid peroxidation products in the blood in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy.

Keywords: pregnancy, lipid peroxidation, antioxidant status, active reproductive years, late reproductive age.

До настоящего момента в клинической практике не использовалась оценка состояния процессов липопероксидации в динамике течения беременности у первородящих различных

возрастных групп. Тем не менее, подобные исследования в значительной мере позволили бы расширить параметры дифференциальной диагностики физиологического и патологического течения беременности в активном репродуктивном и позднем репродуктивном возрастах.

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния процессов липопероксидации и антиоксидантного статуса крови в динамике течения беременности у первородящих активного репродуктивного и позднего репродуктивного возрастов.

Материалы и методы исследования. Проведено клинико-лабораторное обследование 60 практически здоровых первородящих женщин с неосложненным течением гестации, из них 35 пациенток находились в активном репродуктивном возрасте (от 18 до 34 лет), 25 пациенток – в позднем репродуктивном возрасте (35–45 лет). Из исследования были исключены пациентки с отягощённым гинекологическим анамнезом и наличием экстрагенитальной патологии. Контрольную группу составили 20 практически здоровых небеременных женщин во 2-й фазе менструального цикла с неотягощённым гинекологическим и соматическим анамнезами.

Для объективной оценки течения беременности и состояния плода в динамике гестации проводилось комплексное обследование женщин с помощью традиционных акушерских, общеклинических и лабораторных методов исследования в соответствии с общепринятыми в России нормативными документами. В процессе диспансерного наблюдения патологических изменений со стороны органов и систем выявлено не было. При проведении в скрининговые сроки гестации ультразвуковых исследований у всех беременных отмечалось соответствие размеров плода сроку гестации, при доплерометрии нарушений кровотока в системе мать-плацента-плод не выявлено. Удовлетворительное состояние плода, отсутствие признаков внутриутробной гипоксии плода подтверждено данными кардиотокографии.

Осложнений в течение беременности на всем ее протяжении не было выявлено, у всех женщин групп наблюдения беременность закончилась срочными родами с неосложнённым течением послеродового периода и нормальным течением раннего неонатального периода. Все вышеизложенное позволило оценить течение гестации у пациенток групп наблюдения как физиологическое [4].

Для реализации поставленной в работе цели проведена оценка содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) в 1-м, 2-м и 3-м триместрах беременности спектрофотометрическими методами исследования [2, 5], а также количественное определение перекисей (показателя Oxystat) на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» фирмы «Meredith Diagnostics». Одновременно изучены общий антиоксидантный статус крови (TAS), активность

супероксиддисмутазы (СОД) и уровень церулоплазмина в крови с использованием реактивов «Bender Medsystems» (Австрия). Математическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики с использованием параметрических статистических методов, с помощью программы Microsoft Office Excel (версия 2007, Microsoft Corporation, США, 2007) и программного пакета для статистического анализа Statistica (версия 5.5 А, StatSoft Inc., США, 1999).

Результаты проведенных нами исследований свидетельствовали о том, что в течение неосложнённой беременности в организме первородящих активного репродуктивного возраста, начиная уже с ранних сроков гестации, активно генерируются свободные радикалы, индуцирующие активацию липопероксидации, что проявлялось повышением уровня в крови промежуточных продуктов липопероксидации (МДА и ДК) и суммарного количества перекисей по сравнению с показателями небеременных женщин (табл. 1).

Одновременно была проведена оценка общего антиоксидантного статуса (ТАS) крови, позволяющего анализировать суммарное состояние различных звеньев антиоксидантной системы. Как оказалось, показатель ТАS крови пациенток активного репродуктивного возраста в 1-м триместре увеличивался, что свидетельствовало о развитии компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на инактивацию свободных радикалов в системе «мать-плацента-плод». Проведенные далее исследования свидетельствовали о повышении уровня церулоплазмина и активности супероксиддисмутазы в крови по сравнению с аналогичными показателями небеременных женщин (табл. 1). Таким образом, в течение первого триместра гестации у беременных активного репродуктивного возраста имеет место относительная недостаточность антиоксидантной системы крови [1, 3].

Исследование аналогичных показателей состояния процессов липопероксидации и антиоксидантного статуса крови (уровня ДК, МДА, суммарного количества перекисей, общего антиоксидантного статуса крови, активности СОД, содержания церулоплазмина) у первородящих позднего репродуктивного возраста в 1-м триместре гестации позволило обнаружить повышение уровня МДА, ДК и показателя Oxystat в крови по сравнению с показателями здоровых небеременных женщин (табл. 2). Обращало на себя внимание менее выраженное повышение уровня церулоплазмина в крови у первородящих позднего репродуктивного возраста в 1-м триместре гестации по сравнению с таковым показателем первородящих активного репродуктивного возраста (табл. 2).

Таблица 1

Показатели OxyStat, содержания продуктов липопероксидации, молекул средней массы и активности антиоксидантной системы крови у пациенток активного репродуктивного возраста

Группы наблюдения Показатели	Группа небеременных женщин		Пациентки активного репродуктивного возраста в I триместре беременности			Пациентки активного репродуктивного возраста во II триместре беременности			Пациентки активного репродуктивного возраста в III триместре беременности		
	n	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P	n	M±m	P
ДК, мкм/л	20	10,2±0,64	35	13,2±1,12	p<0,05	35	16,6±1,22	p< 0,001 p ₁ <0,05	35	13,5±0,9	p<0,05; p ₁ >0,5; p ₂ < 0,05
МДА, мкмоль/л	20	2,9±0,22	35	3,7±0,30	p<0,05	35	3,8±0,15	p< 0,001 p ₁ >0,5	35	3,4±0,21	p>0,5; p ₁ >0,5; p ₂ >0,5
Показатели OxyStat, мкмоль/л	20	173,8±15,1	35	230± 20,2	p<0,05	35	294± 16,4	p< 0,001 p ₁ <0,05	35	220±14,1	p<0,05; p ₁ >0,5; p ₂ < 0,02
Общий антиоксидантный статус, моль/л	20	1,43±0,11	35	1,80 ±0,12	p<0,05	35	2,04 ±0,16	p< 0,001 p ₁ >0,5	35	2,2 ±0,11	p<0,001; p ₁ <0,05; p ₂ >0,5
Активность СОД, ед/л	20	141,3±11,4	35	182,9±13,1	p<0,05	35	225±12,1	p< 0,001 p ₁ <0,05	35	241±17,1	p<0,001; p ₁ <0,05; p ₂ >0,5
Содержание церулоплазмина, мг/мл	20	256±15,3	35	370±20,9	p<0,001	35	442±20,8	p< 0,001 p ₁ <0,05	35	490±26,8	p<0,001; p ₁ <0,001; p ₂ >0,5
Уровень молекул средней массы, ед. опт. пл.	20	0,24±0,018	35	0,27±0,016	p>0,5	35	0,42±0,023	p< 0,001 p ₁ <0,001	35	0,26±0,018	p>0,5; p ₁ >0,5; p ₂ <0,001

Примечание. P – рассчитано по отношению к показателям небеременных женщин; p₁ – по отношению к показателю пациенток активного репродуктивного возраста в 1-м триместре беременности; p₂ – по отношению к показателю пациенток активного репродуктивного возраста во 2-м триместре беременности.

Таблица 2

Показатели OxyStat, содержания продуктов липопероксидации, молекул средней массы и активности антиоксидантной системы крови у пациенток позднего репродуктивного возраста

Группы наблюдения	Пациентки позднего репродуктивного возраста в I триместре беременности			Пациентки позднего репродуктивного возраста во II триместре беременности			Пациентки позднего репродуктивного возраста в III триместре беременности		
	n	M±m	P	n	M±m	P	n	M±m	P
Показатели									
ДК, мкм/л	25	13,3±1,20	p ₃ >0,5	25	18,3±1,30	p ₄ <0,05	25	18,4±1,10	p ₅ < 0,001
МДА, мкмоль/л	25	3,9±0,20	p ₃ >0,5	25	4,4±0,2	p ₄ >0,5	25	4,1±0,3	p ₅ >0,5
Показатели OxyStat, мкмоль/л	25	244± 19	p ₃ >0,5	25	344± 12,1	p ₄ <0,05	25	284± 22,1	p ₅ < 0,05
Общий антиоксидантный статус, моль/л	25	1,5±0,12	p ₃ >0,5	25	1,51 ±0,12	p ₄ >0,5	25	1,9 ±0,14	p ₅ >0,5
Активность СОД, ед/л	25	162± 12,4	p ₃ >0,5	25	169±13,4	p ₄ >0,5	25	205±14,0	p ₅ >0,5
Содержание церулоплазмина, мг/мл	25	291±19,9	p ₃ <0,001	25	324±21,5	p ₄ >0,5	25	342±21,5	p ₅ < 0,001
Уровень молекул средней массы, ед. опт. пл.	25	0,29±0,022	p ₃ >0,5	25	0,49±0,04	p ₄ >0,5	25	0,30±0,03	p ₅ >0,5

Примечание: p₃ – рассчитано по отношению к показателю пациенток активного репродуктивного возраста в 1-м триместре беременности; p₄ – по отношению к показателю пациенток активного репродуктивного возраста во 2-м триместре беременности; p₅ – по отношению к показателю пациенток активного репродуктивного возраста в 3-м триместре беременности (данные приведены в табл. 1).

Метаболические сдвиги во 2-м триместре гестации у первородящих активного репродуктивного возраста характеризовались продолжающейся активацией липопероксидации, о чем свидетельствовало максимальное увеличение содержания ДК и возрастание показателя Oxystat в крови (табл. 1). Одновременно у пациенток данной группы выявлено повышение уровня в крови молекул средней массы, что указывает на усиление катаболических реакций (табл. 1).

Увеличение содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации во 2-м триместре беременности у первородящих активного репродуктивного возраста имело место на фоне возрастания активности супероксиддисмутазы и уровня церулоплазмينا в крови по сравнению с таковыми показателями в ранние сроки гестации, что указывало на относительную недостаточность антирадикальных механизмов защиты (табл. 1).

Изучение состояния процессов липопероксидации и антиоксидантного статуса крови у первородящих позднего репродуктивного возраста во 2-м триместре гестации позволило выявить значительное повышение уровня ДК и показателя Oxystat в крови относительно показателей первородящих активного репродуктивного возраста (табл. 2). При этом у первородящих позднего репродуктивного возраста показатель общего антиоксидантного статуса, активность СОД и уровень церулоплазмينا в крови оставались на уровне соответствующих значений в 1-м триместре гестации, в то время как у первородящих активного репродуктивного возраста показатель TAS, активность СОД и уровень церулоплазмينا в крови превышали аналогичные показатели у беременных в 1-м триместре гестации (табл. 1, 2). Таким образом, во 2-м триместре беременности у первородящих позднего репродуктивного возраста сохранялась относительная недостаточность антиоксидантной системы крови (табл. 2).

При изучении метаболических сдвигов в 3-м триместре гестации у женщин активного репродуктивного возраста нами было отмечено снижение интенсивности свободнорадикального окисления липидов крови, о чем свидетельствовало уменьшение содержания ДК и показателя Oxystat в крови по сравнению с аналогичными показателями во 2-м триместре гестации. В то же время их значения превышали аналогичные показатели у небеременных женщин (табл. 1).

У пациенток активного репродуктивного возраста в третьем триместре беременности отмечено максимальное увеличение активности СОД и уровня церулоплазмينا в крови, увеличение показателя TAS крови по сравнению с показателями группы небеременных женщин и 1-го триместра гестации. Одновременно установлено снижение показателя эндогенной интоксикации по отношению к параметрам 2-го триместра беременности (табл. 1).

Таким образом, одновременная активация антиоксидантной системы на фоне усиления процессов липопероксидации закономерно являются косвенными признаками развития реакций адаптации и дезадаптации на протяжении беременности.

Изучение состояния процессов липопероксидации и антиоксидантного статуса крови у первородящих позднего репродуктивного возраста в 3-м триместре гестации позволило выявить более высокий уровень ДК и показателя Oxystat в крови по сравнению с аналогичными показателями женщин активного репродуктивного возраста (табл. 2). Показатель общего антиоксидантного статуса у пациенток позднего репродуктивного возраста возрастал по сравнению с данными пациенток этой группы в 1-м и 2-м триместрах беременности и достигал величины TAS у беременных в возрасте 18–34 года (табл. 2). В то же время показатель эндогенной интоксикации в указанный период наблюдения у пациенток позднего репродуктивного возраста существенно не отличался от такового показателя у пациенток активного репродуктивного возраста (табл. 2).

Заключение

1. Физиологическое течение гестации у первородящих активного репродуктивного возраста закономерно сочетается с активацией процессов липопероксидации уже в 1-м триместре гестации и характеризуется возрастанием содержания в крови промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида) и суммарного количества перекисей на фоне относительной недостаточности антиоксидантной системы крови по сравнению с показателями небеременных женщин.
2. Течение 1-го триместра гестации у первородящих позднего репродуктивного возраста также сопровождается активацией процессов липопероксидации на фоне относительной недостаточности антиоксидантной системы крови, при этом отмечено менее выраженное повышение уровня церулоплазмينا в крови у первородящих позднего репродуктивного возраста в 1-м триместре гестации по сравнению с таковым показателем первородящих активного репродуктивного возраста.
3. Метаболические сдвиги во 2-м триместре гестации у первородящих активного репродуктивного возраста характеризовались продолжающейся активацией липопероксидации, о чем свидетельствовало максимальное увеличение содержания диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и возрастание суммарного количества перекисей в крови при сохранении относительной недостаточности антирадикальных механизмов защиты. Во 2-м триместре беременности у первородящих позднего репродуктивного возраста выявлено более выраженное накопление в крови промежуточных продуктов перекисного окисления липидов и суммарного количества перекисей по

сравнению с таковыми показателями первородящих активного репродуктивного возраста, сохранялась относительная недостаточность антиоксидантной системы крови.

4. В 3-м триместре гестации у женщин активного репродуктивного возраста отмечено снижение интенсивности свободнорадикального окисления липидов, о чем свидетельствовало уменьшение содержания диеновых конъюгатов и суммарного количества перекисей в крови по сравнению с аналогичными показателями во 2-м триместре гестации, максимальное увеличение активности СОД и уровня церулоплазмينا в крови, увеличение показателя общего антиоксидантного статуса.

5. Общей закономерностью изменений метаболического статуса у первородящих позднего репродуктивного возраста является более выраженное накопление в крови продуктов липопероксидации во 2-м и 3-м триместрах гестации.

Список литературы

1. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний / Под ред. В. М. Попкова, Н. П. Чесноковой, М. Ю. Ледванова. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2012. – 362 с.
2. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-35.
3. Патологические и клинические аспекты актуальных проблем акушерства и гинекологии / Под ред. Н. П. Чесноковой, А. В. Михайлова. – Саратов: Изд-во СГМУ 2003. – 511 с.
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
5. Суплонов С. Н., Баркова Э. Н. Суточные и сезонные ритмы перекисей липидов и активности супероксиддисмутазы в эритроцитах у жителей средних широт и крайнего севера // Лаб. дело. – 1986. – № 8. – С. 459-463.

Рецензенты:

Брилль Г. Е., д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов;

Моррисон В. В., д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов.