

О.В.Кравченко, І.Ю.Довженко

РОЛЬ ОКСИДАНТНО-ПРОТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ПАТОГЕНЕЗІ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОЇ ФОРМИ ДИСФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ

Кафедра акушерства, гінекології та перинатології (зав. – проф. О.В.Кравченко)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У статті викладені результати дослідження інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, факторів протиоксидантного захисту у крові вагітних, хворих на нейроциркуляторну дистонію за гіпертонічним типом без ускладнень вагітності та із матково-плацентарною формою дисфункції плаценти. Встановлено посилення інтенсивності оксидантного стресу та істотного дисбалансу функціо-

нування системи протиоксидантного захисту в механізмах розвитку та прогресування матково-плацентарної форми дисфункції плаценти.

Ключові слова: вагітність, матково-плацентарна форма дисфункції плаценти, пероксидне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків, фактори протиоксидантного захисту.

Вступ. У патогенезі плацентарної недостатності, яка може ускладнювати перебіг вагітності в жінок з різною екстрагенітальною патологією серцево-судинної системи, істотну роль відіграють розлади судинного тону, внутрішньо- та позаклітинний іонний та кислотно-лужний дисбаланс, підсилення процесів пероксидації структурних ліпідів та білків мембран, розлади плинності крові внаслідок збільшення її в'язкості, гіперкоагуляції тощо [2,3,4,5,7]. Водночас дослідження ймовірних вільнорадикальних механізмів розвитку та прогресування матково-плацентарної форми (МПФ) дисфункції плаценти у вагітних, хворих на гіпертонічну форму нейроциркуляторної дистонії (НЦД), досі не проводилось, що складає актуальність нашого дослідження.

Мета дослідження. Вивчити інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), окиснювальної модифікації білків (ОМБ) та стан систем протиоксидантного захисту (ПОЗ) у крові жінок, хворих на гіпертонічну форму нейроциркуляторної дистонії, вагітність яких ускладнилася розвитком матково-плацентарної форми дисфункції плаценти.

Матеріал і методи. Обстежено 42 вагітні, хворих на НЦД за гіпертонічним типом, у тому числі 22 жінки з неускладненим перебігом вагітності (1-ша група) та 20 жінок, вагітність яких ускладнена МПФ дисфункції плаценти (2-га група); а також 15 практично здорових вагітних із неускладненим перебігом вагітності (3-тя група). Формування основних груп порівняння проводилося згідно з принципом рандомізації за віком (від 21 до 33 років), ступенем тяжкості основного захворювання та терміну вагітності (20-24 тижні, 28-32 тижні, 36-38 тижнів). Групу контролю склали 15 невагітних практично здорових жінок (ПЗЖ), віком від 21 до 35 років. Діагноз НЦД за гіпертонічним типом встановлювали згідно із загальноприйнятими діагностичними критеріями [2,3]. Наявність матково-плацентарної форми дисфункції плаценти встановлювали за доплерографічними показниками судинного опору та швидкості кровотоку в маткових та плацентарних артеріях [5].

Інтенсивність процесів ПОЛ вивчали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА) за методами Ю.А.Владимирова, О.І.Арчакова (1972), ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених триєнів (КСТ) – за методом І.А.Волчегорського із співавт. (1989). Інтенсивність ОМБ визначали за вмістом у крові альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального (АКДНФГНХ) та основного характеру (АКДНФГОХ) за методом О.Є.Дубініної та співавт. (1995) у модифікації І.Ф.Мешишена (1998). Стан системи протиоксидантного захисту (ПОЗ) вивчали за вмістом в еритроцитах глутатіону відновленого (ГВ) за методом О.В.Травіної (1955) у модифікації І.Ф.Мешишена, І.В.Петрової (1983), активністю глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (ГТ) за методом І.Ф.Мешишена (1982), каталази (Кт) за методом А.Корнберга, В.Л.Ногекера (1955) у модифікації Ю.Я.Захар'їна (1967). Статистична обробка матеріалу проводилась із використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Як свідчать дані, наведені в табл. 1, у 1-3-й групах обстежених вагітних визначається вірогідне підвищення інтенсивності процесів ПОЛ (за даними вмісту МА у плазмі крові). Однак найбільш значне зростання вмісту кінцевих продуктів ПОЛ зареєстровано у 2-й групі хворих, в якій вміст МА у плазмі крові перевищує контрольні показники на 77,1% ($p < 0,05$); у той час як у вагітних 1-ї та 3-ї груп – на 45,8% ($p < 0,05$) та 29,2% ($p < 0,05$) відповідно. Аналогічні вірогідні зміни зареєстровано відносно вмісту МА в еритроцитах, при цьому показники перевищують контроль відповідно на 37,5% (2-га група) ($p < 0,05$), 25,6% (1-ша) ($p < 0,05$) та 17,5% (3-тя) ($p < 0,05$) (табл. 1) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Роль декомпенсації процесів вільнорадикального ушкодження структурних ліпідів у патогенезі МПФ дисфункції плаценти підтверджує істотне зростання проміжних продуктів ПОЛ, зокрема показників вмісту ІПЗ, ДК та КСТ у крові вагітних, хворих на НЦД. Так, у хворих 2-ї

Таблиця 1

Показники інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків у крові вагітних, хворих на НЦД за гіпертонічним типом та практично здорових вагітних залежно від наявності ускладнення вагітності матково-плацентарною формою дисфункції плаценти, (M±m)

Показники	Здорові вагітні (3 гр.), n=20	Хворі на НЦД за гіпертонічним типом (1-ша гр.), n=22	Хворі на НЦД із МПФ дисфункції плаценти (2-га гр.), n=20
МА в плазмі крові, Мкмоль/л	3,27±0,062	3,69±0,070**	4,48±0,022**/**
МА в еритроцитах, Мкмоль/л	10,68±0,181	11,42±0,140**	12,50±0,121**/**
ПЗ, E232/мл крові	4,18±0,075	4,74±0,054**	5,58±0,052**/**
ДК, E220/мл крові	2,31±0,022	2,76±0,051**	3,12±0,014**/**
КСТ, E278/мл крові	0,99±0,025	1,06±0,036	1,26±0,010**/**
АКДНФГОХ, о.одт/л білка	2,17±0,012	2,39±0,024**	3,05±0,012**/**
АКДНФГНХ, ммоль/г білка	17,80±1,042	20,21±1,192	27,33±1,344**/**

Примітка. ** - відмінності вірогідні у порівнянні з групою здорових вагітних (p<0,05);

*** - відмінності вірогідні у порівнянні з групою хворих на НЦД за гіпертонічним типом без ускладнень вагітності (p<0,05)

Таблиця 2

Показники системи протиокисдантного захисту в крові вагітних, хворих на НЦД за гіпертонічним типом та практично здорових вагітних залежно від наявності ускладнення вагітності матково-плацентарною формою дисфункції плаценти, (M±m)

Показники	Здорові вагітні (3-тя гр.), n=20	Хворі на НЦД за гіпертонічним типом (1-ша гр.), n=22	Хворі на НЦД із МПФ дисфункції плаценти (2-га гр.), n=20
ВГ, мкмоль/мл	0,62±0,070	0,49±0,021	0,31±0,002**/**
ГП, нмоль ГВ/Г Нбх1хв	209,99±6,017	297,11±12,230**	239,45±7,061**/**
ГТ, нмоль ГВ/Г Нбх1хв	148,34±7,123	214,15±8,543**	187,37±4,034**/**
Каталаза, ммоль/Г Нбх1хв	17,58±1,051	25,31±1,052**	21,02±0,592**/**

Примітка. ** - відмінності вірогідні у порівнянні з групою здорових вагітних (p<0,05);

*** - відмінності вірогідні у порівнянні з групою хворих на НЦД за гіпертонічним типом без ускладнень вагітності (p<0,05)

групи нами зареєстровано вірогідне зростання вмісту ПЗ (у 2,1 раза (p<0,05)), ДК (у 2,1 раза (p<0,05)) та КСТ (на 54,3% (p<0,05)) у порівнянні з показником у ПЗЖ та наявністю вірогідної міжгрупової різниці з показником у групі 1 (p<0,05).

На користь цього твердження також свідчать результати паралельного дослідження інтенсивності окиснювальної модифікації білків у вагітних, хворих на МПФ дисфункції плаценти (табл.2). Зокрема, вміст у крові АКДНФГОХ у хворих 2-ї групи спостереження зростав у порівнянні з ПЗЖ у 2,2 раза (p<0,05) проти 1,7 раза у хворих 1-ї групи (p<0,05), вміст у крові АКДНФГНХ – відповідно на 93,3% (p<0,05) та 42,9% (p<0,05).

Таким чином, значне зростання показників вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ та ОМБ у хворих 2-ї групи спостереження свідчить про істотний внесок інтенсифікації окисдантного стресу в розвиток плацентарної недостатності.

За оцінки стану факторів системи ПОЗ виявлені наступні зміни (табл. 2). Перш за все, слід відзначити знижений вміст у крові ВГ у всіх клінічних групах спостереження. Однак максимальне зменшення рівня ВГ, що вказує на причину декомпенсації системи протиокисдантного захисту щодо протистояння агресії активними формами кисню [1, 6], було встановлено у хворих 2-ї групи і становило зменшення показника у 3,0 раза (p<0,05), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці з показником у 1-й групі спостереження (p<0,05).

У функціонуванні глутатіонзалежних ферментів також виявлені істотні зміни (табл. 2). Так, у хворих 1-ї групи спостерігалася максимальне підвищення активності ГТ – на 83,1% (p<0,05) у порівнянні з ПЗЖ, що свідчить про компенсаторне підвищення активності фермента у відповідь на інтенсивну вільнорадикальну агресію [4,8]. Аналогічна спрямованість змін спостерігалася у хворих 2-ї групи, однак активність фермента зростала менш інтенсивно – на 59,4%, що вказує на вторинне гальмування активності ГТ внаслідок наростаючого ендотоксикозу та розвитку МПФ дисфункції плаценти (p<0,05). Зміни активності ГП мали аналогічну тенденцію, зокрема, активність ГП зростала у ПЗВ – на 33,9% (p<0,05), хворих на НЦД без ускладнень максимально – на 89,4% (p<0,05), при ускладненні перебігу вагітності у хворих на НЦД МПФ дисфункції плаценти – на 52,7% (p<0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці (p<0,05) (табл. 2). Активізацію ферментів системи глутатіону можна розглядати як компенсаторний механізм у відповідь на інтенсифікацію процесів ПОЛ [1,6,7]. Однак цього недостатньо для підтримання вмісту ВГ на нормальному рівні [5]. Поясненням цього може бути відсутність необхідної для відновлення глутатіону кількості відновлених еквівалентів НАДФ, наявність гіпоксії та тканинної ішемії внаслідок судинних розладів при НЦД за гіпертонічним типом, а також підвищення

потреби у ГВ за умов наростаючого ендотоксикозу при вагітності [7,8,9].

Аналогічний напрямок змін ми спостерігали у вагітних усіх груп спостереження при дослідженні активності каталази у крові. У здорових вагітних зміни активності невірогідні ($p > 0,05$), у хворих на НЦД без ускладнень активність каталази зростає максимально – на 63,1% ($p < 0,05$), у крові хворих на НЦД із ускладненням МПФ дисфункції плаценти активність каталази у порівнянні з ПЗЖ зростає на 35,4% ($p < 0,05$), а в порівнянні з показником активності у хворих 1-ї групи вірогідно зменшилася на 27,7% ($p < 0,05$), що підтверджує роль декомпенсації функціонування системи ПОЗ у патогенезі даної форми плацентарної недостатності.

Таким чином, розвиток МПФ дисфункції плаценти на тлі НЦД за гіпертонічним типом супроводжується гальмуванням первинно підвищеної активності глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази та каталази крові, а також виснаженням пулу глутатіону відновленого, що є несприятливим прогностичним критерієм щодо прогресування цієї форми плацентарної недостатності.

Висновки

1. Розвиток матково-плацентарної форми дисфункції плаценти у хворих на нейроциркуляторну дистонію за гіпертонічним типом супроводжується вірогідним зростанням показників вмісту в крові проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків, що свідчить про істотний внесок оксидантного стресу у розвиток даної форми плацентарної недостатності.

2. Встановлений істотний дисбаланс оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у вагітних, хворих на НЦД за гіпертонічним типом, зумовлений виснаженням пулу глутатіону відновленого та компенсаційним підвищенням активності глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази та каталази крові.

3. Гальмування первинно підвищеної активності глутатіонзалежних ферментів та каталази крові у хворих на НЦД вагітних, а також зниження вмісту в крові глутатіону відновленого більше, як у 2 рази, є несприятливими прогностичними критеріями прогресування матково-плацентарної форми дисфункції плаценти.

THE ROLE OF OXIDANT – ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS IN THE PATHOGENESIS OF THE UTERO – PLACENTAL FORM OF PLACENTAL DYSFUNCTION

O.V.Kravchenko, I.Yu.Dovzhenko

Abstract. The paper deals with the results of a study of the intensity of lipid peroxidation, oxidative protein modification, the factors of antioxidant defense in pregnant women, suffering from neurocirculatory dystonia after the hypertonic type without gestational complications and with the utero – placental form of placental dysfunction. The authors have established the role of enhancing the intensity of oxidant stress and essential imbalance of the functioning of the antioxidant defense system in the mechanisms of the development and progression of the utero – placental form of placental dysfunction.

Key words: pregnancy, utero – placental form of placental dysfunction, lipid peroxidation, oxidative protein modification, factors of antioxidant defense.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є вивчення ефективності препаратів протиоксидантної дії у профілактиці та лікуванні матково-плацентарної форми дисфункції плаценти у вагітних, хворих на нейроциркуляторну дистонію за гіпертонічним типом.

Література

1. Аккер Л.В., Варшавский Б.Я., Ельчанинова С.А. и др. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом // Акушерство и гинекол.- 2000.- № 4.- С.17-20.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства.- М.: Мед. информ. агенство, 2000.- 752 с.
3. Козина О.В., Кирющенко А.П. Особенности течения нейроциркуляторной дистонии во время беременности и ее влияние на гестационный процесс и развитие плода // Акушерство и гинекол.- 2002.- №6.- С.20-24.
4. Лизин М.А. Роль пероксидного окиснения липидов та антиоксидантної системи захисту в патогенезі затримки внутрішньоутробного росту плода // Бук. мед. вісник.- 2004.- Т.4. №3.- С.96-101.
5. Лук'янова І.С., Гутман Л.Б., Дашкевич В.Є. и др. Фетоплацентарна недостатність у вагітних з захворюваннями серцево-судинної системи // Перинатологія та педіатрія.- 2002.- №1.- С.5-9.
6. Aksoy H., Taysi S., Altinkaynak K. et al. Antioxidant potential and transferrin, ceruloplasmin, and lipid peroxidation levels in women with preeclampsia // J. Investig. Med.- 2003.- Vol. 51, N 5.- P.284-287.
7. Madazli R., Benian A., Uzun H. Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia // Eur.Y. Obstet. Gynecol. and Reprod. Biology.- 1999.- N 85.- P.205-208.
8. Orhan H., Onderoglu L., Yucel A. et al. Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies // Arch. Gynecol. Obstet.- 2003.- Vol. 267, N 4.- P.189-195.
9. Zusterzeel P.L., Steegers-Theunissen R.P., Harren F.J. et al. Ethene and other biomarkers of oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy // Hypertens. Pregnancy.- 2002.- Vol. 21, N 1.- P.39-49.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2005. – Vol.9, №4.- P.36-38

Надійшла до редакції 24.05.2005 року