

Ю.Г. Рустанович, Д.Ф. Костючек

## Особенности антиоксидантной системы при неразвивающейся беременности

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Приведены сведения об изменении показателей антиоксидантной системы у женщин с неразвивающейся беременностью при различных этиологических факторах. Исследовался уровень перекисного окисления липидов, супероксиддисмутаза, каталазы, глутатиона и аскорбатной системы у женщин с прогрессирующей и с неразвивающейся беременностью на сроках беременности от 4 до 15 недель. Установлено, что некротические процессы в матке при непрогрессирующей беременности их длительное существование и нарастающая в связи с этим интоксикация, а также возникающие нередко плазменно-коагуляционные нарушения гемостаза приводят к достоверным нарушениям антиоксидантной защиты при различных этиологических факторах. В этой связи становится очевидным использование антиоксидантов для профилактики и лечения данных осложнений при последующей беременности.

**Ключевые слова:** неразвивающаяся беременность, антиоксидантная система, аскорбатная система, этиологические факторы.

**Введение.** Проблема невынашивания беременности чрезвычайно актуальна в медицинском и социальном аспектах, что обусловлено высокой частотой данной патологии (15–25%). Ранние потери беременности до 12 недель составляют практически 85% всех потерь, и чем меньше срок беременности, тем чаще эмбрион вначале погибает, а затем появляются симптомы прерывания беременности [3, 5, 12]. Среди различных форм невынашивания беременности особое место занимает неразвивающаяся беременность – гибель эмбриона или плода на раннем сроке беременности с длительной задержкой его в полости матки [4, 7, 8]. Чаще всего это происходит в первом триместре – до 12 недель, однако прекращение развития может случиться и на более поздних сроках беременности [10]. Задержка погибшего плода (эмбриона) в матке угрожает здоровью и жизни женщины за счет гемостазиологических осложнений.

Погибшее плодное яйцо приводит к активации системы гемостаза нарушению сосудистотромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, который в 15–29% случаев переходит в декомпенсированную форму [9, 10, 11]. Этиологические факторы прекращения жизнедеятельности плода разнообразны и зависят от многих причин. Одни из них непосредственно приводят к закладке аномального эмбриона, другие создают неблагоприятные условия для его нормального развития, или прерыванию беременности может предшествовать остановка процессов эмбриогенеза.

Выделяют 6 больших групп возможных причин прекращения развития беременности [12]. К ним от-

носятся: генетические нарушения (наследуемые от родителей или возникающие de novo); гормональные нарушения (недостаточность лютеиновой фазы, тиреотоксикоз, гиперандрогения, диабет и др.); инфекционные причины (особенно инфекции передающиеся преимущественно половым путем – ИПППП); иммунологические (аутоиммунные и аллоиммунные) нарушения; тромбофилические нарушения (приобретенные, тесно связанные с аутоиммунными нарушениями или врожденные); патология матки (пороки развития, внутриматочные синехии, истмико-цервикальная недостаточность).

Современные представления о деструктивных и дегенеративных процессах при различных заболеваниях основываются на знаниях о роли изменений клеточных мембран, вплоть до их разрушения [1, 15]. Общеизвестно, что любой адаптивный или патологический процесс протекает на фоне образования активных форм кислорода антиоксидантной системы (АОС) и усиления свободнорадикального окисления биосубстратов. В ответ на это происходит активизация АОС-клетки [2].

**Цель исследования.** Изучение особенностей АОС у женщин с неразвивающейся беременностью ранних сроков.

**Материалы и методы:** Обследованы 102 пациентки, проходившие лечение в гинекологической клинике Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова с диагнозом «неразвивающаяся беременность» на сроках от 4 до 15 недель в 2009–2011 гг., сформировавшие основную группу. Контрольную группу составила 31 беременная

с нормально протекающей беременностью, без сопутствующих заболеваний. Средний возраст беременных был  $29,4 \pm 4,6$  года.

АОС в основной группе изучали при следующих выявленных этиологических факторах неразвивающейся беременности: 1 – инфекционные факторы (ИПППП) – 55 больных; 2 – эндокринные нарушения – 12 больных; 3 – антифосфолипидный синдром (АФС) – 5 больных; 4 – генетические факторы – 20 больных; 5 – смешанные факторы – 10 больных. Исследовали следующие показатели АОС: продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, глутатион (ГТ), аскорбатную систему и её формы (суммарная, окисленная, восстановленная формы и коэффициент).

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что у 74 (72,4%) женщин основной группы прекращение жизнедеятельности плода чаще происходило на ранних сроках беременности от 4 до 8 недель, и у 28 (27,5%) – в сроках от 9 до 15 недель. Расхождение между гестационным сроком беременности и сроком прекращения жизнедеятельности плода было от 1,8 до 3,4 недель. Большинство пациенток имели две и более беременности в анамнезе 46 (45,1%), тем не менее, каждая 5-я пациентка была первобеременной 23 (22,1%). У 72 женщин имелись гинекологические заболевания чаще всего это эктопия шейки матки – 37 (36,2%) женщин; ИПППП – 55 (53,9%) пациенток, вирус простого герпеса – 16 (15,7%); сочетание различных возбудителей – 20 (19,6%) женщин.

Известно, что АОС противостоит повреждающему эффекту свободных радикалов (СР), непрерывно образующихся в организме человека. Основные механизмы появления их в организме связаны обычно с нарушениями функционирования электронно-транспортных цепей митохондрий или микросом, а также с изменениями свойств дегидрогеназ. В литературе встречаются описания различных факторов, приводящих к появлению окислительного стресса. Однако на сегодняшний день остаются до конца неясными механизмы защиты и причины их неэффективности при неразвивающейся беременности. Различия по основным показателям АОС в основной и контрольной группах представлены в таблице 1.

Основываясь на вероятных этиологических факторах, приведших к прекращению жизнедеятельности плода, сделана попытка определить особенности изменений показателей антиоксидантной защиты организма.

Известно, что свободные радикалы могут инициировать перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), играющее существенную роль во многих реакциях обмена формировании структуры клетки и, в частности, мембран. Возникающие перекиси липидов лучше растворяются в воде, чем ПНЖК, из которых они образуются, и поэтому легче вымываются из мембран, способствуя самообновлению мембранных структур. Интенсификация свободнора-

Таблица 1  
Изменение показателей АОС при неразвивающейся беременности,  $X \pm \sigma$

Показатель		Основная группа, n=102	Контрольная группа, n=31
ПОЛ, мкмоль/л		$0,19 \pm 0,02$	$0,097 \pm 0,01$
СОД, ед/г		$35,03 \pm 16,9^*$	$27,25 \pm 17,6$
Каталаза, нмоль/л		$1004,39 \pm 268^*$	$632,83 \pm 177,04$
ГТ, г		$0,75 \pm 0,4^*$	$1,02 \pm 0,4$
Аскорбатная система	Общий белок, мкг:	$92,40 \pm 24,2^*$	$147,64 \pm 19,07$
	– суммарная форма	$21,70 \pm 5,06$	$20,07 \pm 4,9$
	– окисленная форма	$14,04 \pm 3,22$	$12,87 \pm 2,64$
	– восстановленная форма	$7,42 \pm 2,85$	$7,20 \pm 2,89$
	– коэффициент	$0,53 \pm 0,19$	$0,55 \pm 0,17$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

дикальных процессов, перекисного окисления ПНЖК наблюдается при развитии общего неспецифического адаптационного синдрома (стресса), т. е. практически при большинстве острых заболеваний и состояний, обострениях хронических заболеваний, интоксикациях. В основе биологической целесообразности этой интенсификации лежит усиление в экстремальных условиях синтеза эйкозаноидов, обновления мембран, детоксикационных (обезвреживающих) процессов [13]. В таблице 2 представлены показатели АОС у женщин с неразвивающейся беременностью при различных этиологических факторах.

Выявлено, что у женщин с АФС резко увеличен показатель ПОЛ, в то время как у остальных женщин основной и контрольной групп его величина не превышала  $0,10$  мкмоль/л (рис. 1).

Первую линию защиты от свободных радикалов составляют антиоксидантные ферменты СОД, каталаза, пероксидаза. СОД осуществляет инактивацию радикалов кислорода. Из таблицы 2 и рисунка 2 видно, что достоверные ( $p < 0,05$ ) изменения СОД выявлены в группе, где этиологическими факторами были ИПППП, АФС и смешанные факторы.

Почти во всех животных клетках и органах определяется каталазная активность. Особенно богаты каталазой клетки печени, почек, эритроциты. Она предотвращает накопление в клетке перекиси водорода, образуемой при аэробном окислении восстановленных флавопротеидов. Любые явления некроза ткани сопровождаются активацией нейтрофилов [6], которые содержат каталазу и пероксидазу для защиты от свободных радикалов [17], что отражается в изменении этих показателей в крови. Достоверные ( $p < 0,05$ ) изменения каталазы отмечены у всех пациенток основной группы по сравнению с контрольной (рис. 3).

Таблица 2

Показатели АОС у женщин с неразвивающейся беременностью при различных этиологических факторах,  $X \pm \sigma$

Показатель	ПОЛ, мкмоль/л	СОД, ед/г	Каталаза, нмоль/л	ГТ, г
ИППП, n=55	0,099±0,014	36,06±17,1*	1016,25±33,2*	0,76±0,4*
Эндокринные нарушения, n=12	0,098±0,014	32,87±14,9	1088,21±73,6*	0,51±0,2*
АФС, n=5	0,281±0,10*	19,16±4,2*	563,75±66,6**	1,30±0,4
Генетические нарушения, n=20	0,104±0,025	35,15±16,6	1004,53±59,7*	0,81±0,41
Смешанные факторы, n=10	0,106±0,01	39,66±20,7*	1058,64±92*	0,61±0,4*
Контрольная группа, n=31	0,097±0,002	27,25±17,6	632,83±31,7	1,02±0,47

Примечание: \* – различия при сравнении с контрольной группой; \*\* – с другими этиологическими факторами,  $p < 0,05$ .

Самое распространенное сульфгидрильное соединение в клетках – глутатион (гамма-глутамилцистеининглицин) – главный антиоксидант эритроцитов. Он служит коферментом при восстановлении метгемоглобина в функционально активный гемоглобин. С помощью восстановленного глутатиона осуществляется детоксикация  $H_2O_2$  и гидроперекисей, которые образуются при реакции активных радикалов кислорода с ненасыщенными жирными кислотами мембраны эритроцитов. Беременные, у которых основным этиологическим фактором был инфекционный и имели место нарушения эндокринной системы, выявлено снижение глутатиона (рис. 4).

Важным компонентом биологической АОС является аскорбиновая кислота, взаимосвязанная с глутатионом и токоферолом. Аскорбиновая кислота является мощным антиоксидантом, синергистом  $\beta$ -каротина и токоферола. Дефицит аскорбиновой кислоты в организме, помимо снижения антиоксидантной защиты,

сопровождается нарушением синтеза коллагена [14, 16, 18]. В целом, аскорбатная система играет важную роль в активации и поддержании равновесия защитных свойств организма человека, особенно у женщин с непрогрессирующей беременностью в зависимости от этиологических факторов (табл. 3).

Отмечено снижение показателя общего белка независимо от причины неразвивающейся беременности. Изменение уровня суммарной и окисленной форм аскорбатной системы отмечены только в группе пациенток с АФС. В показателях восстановленной формы и коэффициента значимых изменений не отмечено.

**Закключение.** Выявленные изменения показателей АОС у женщин с неразвивающейся беременностью указывают на их важную роль в процессах регуляции жизнедеятельности организма. При каких-либо стрессовых условиях происходит запуск каскада сложных биохимических реакций, ведущих к изменению во

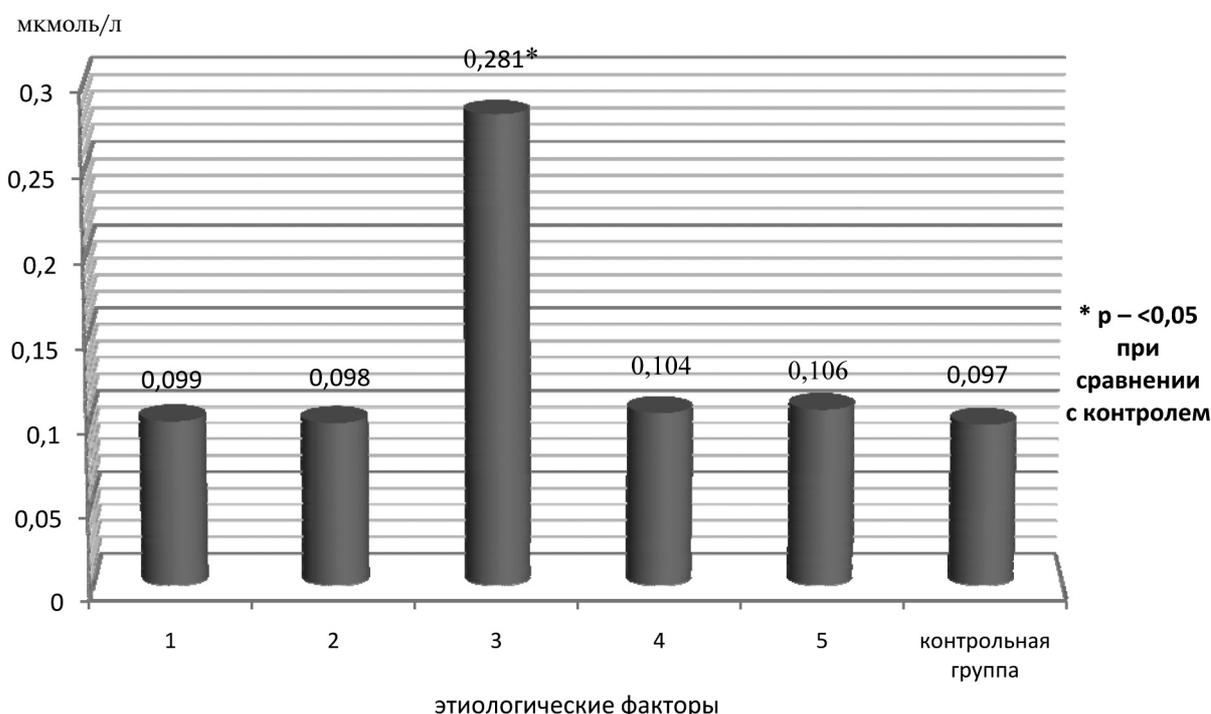


Рис. 1. Уровень ПОЛ при различных этиологических факторах неразвивающейся беременности

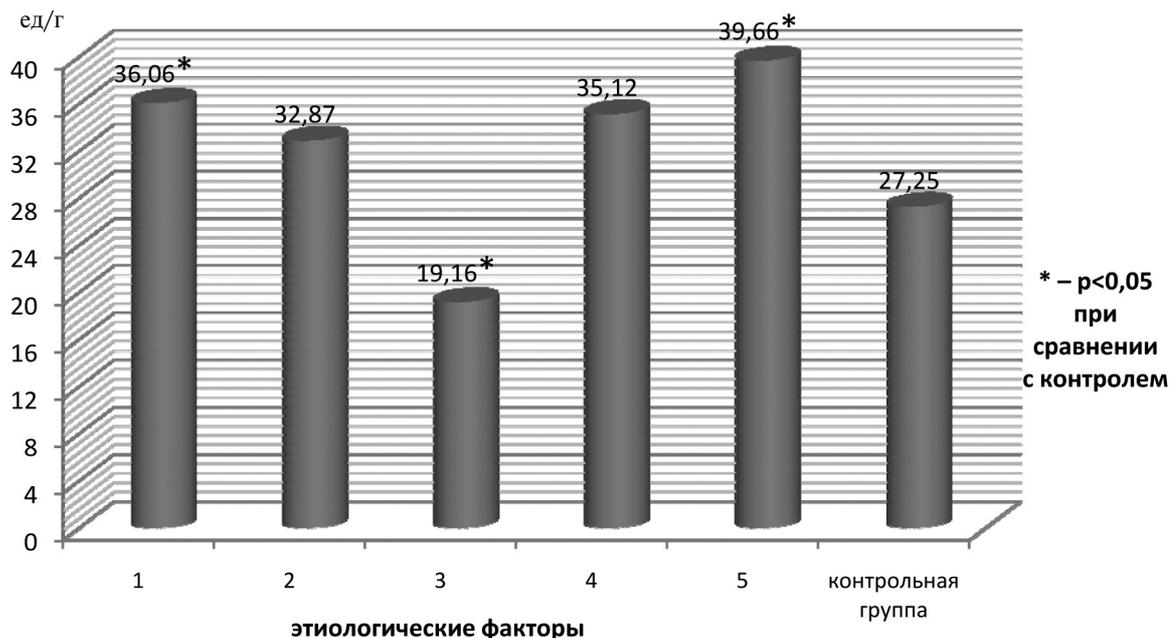


Рис. 2. Уровень СОД у женщин с неразвивающейся беременностью

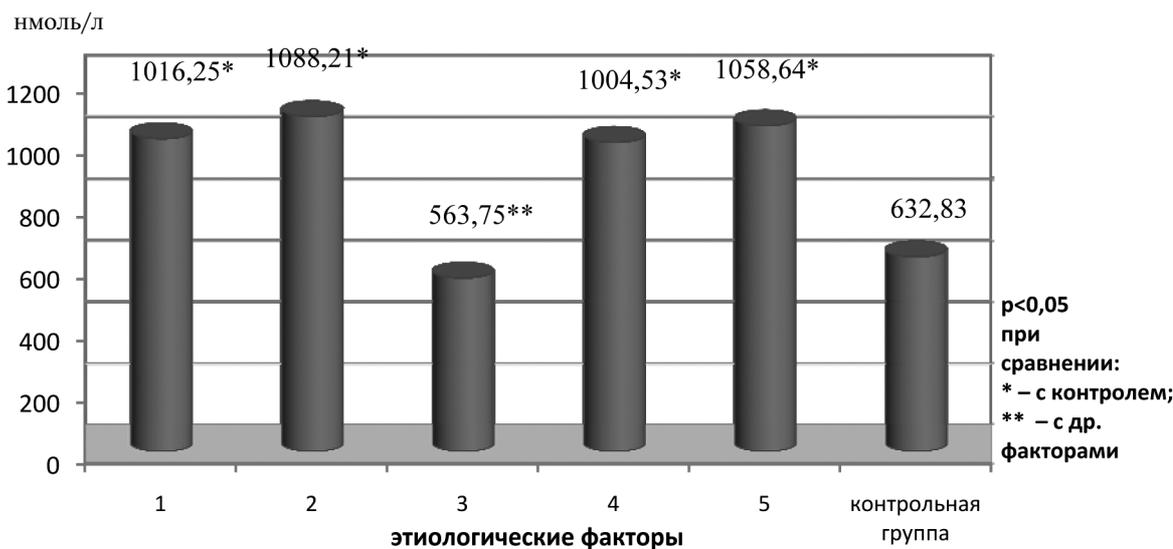


Рис. 3. Уровень каталазы при различных этиологических факторах

всех звеньях АОС. Объяснить многообразие этих изменений, происходящих в организме женщины при прекращении жизнедеятельности плода, достаточно сложно по причине многогранности патологического процесса в ответ на начинающуюся интоксикацию. Действие внешних прооксидантов, повышенное потребление кислорода, ионизирующее и ультрафиолетовое облучение, загрязнение воздуха, воды и продуктов, недостаток естественных антиоксидантов (витамины Е, К, А, селен и пр.), врожденная недостаточность ферментов антиоксидантной защиты, другие состояния могут приводить к напряжению системы антиоксидантной защиты организма и вы-

зывать так называемый «оксидативный стресс», проявляющийся на молекулярном, клеточном и организменном уровнях [19]. Некротические процессы в матке при непрогрессирующей беременности, их длительное существование, нарастающая в связи с этим интоксикация, а также возникающие нередко плазменно-коагуляционные нарушения гемостаза приводят к достоверным нарушениям антиоксидантной защиты при различных этиологических факторах. В этой связи становится очевидным использование антиоксидантов для профилактики и лечения данных осложнений при последующей беременности.

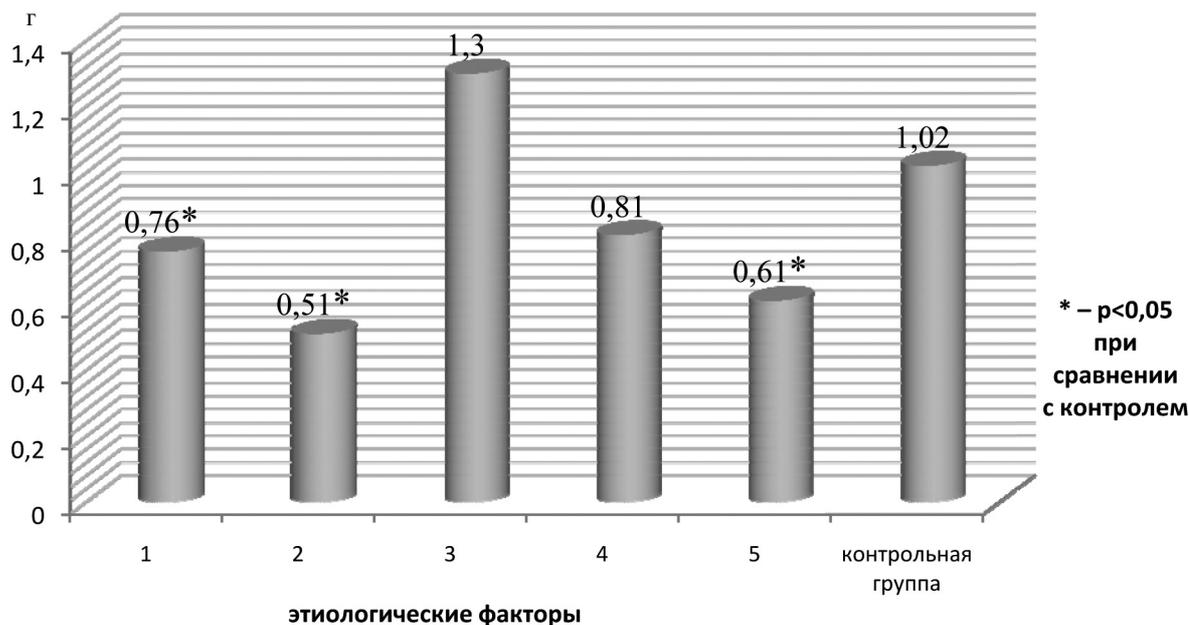


Рис. 4. Уровень глутатиона у женщин с неразвивающейся беременностью

Таблица 3

Показатели аскорбатной системы у женщин с неразвивающейся беременностью при различных этиологических факторах,

Этиологический фактор	Аскорбатная система				
	общий белок	суммарная форма	окисленная форма	восстановленная форма	коэффициент
ИПППП	97,06±24,8*	21,25±4,71	13,91±3	7,33±2,93	0,52±0,2
Эндокринные нарушения	90,23±24,2*	21,12±4,66	14,64±3,7	7,28±2,75	0,49±0,22
АФС	96,46±23,5*	26,56±2,6*	17,60±2,11*	7,04±2,96	0,56±0,19
Генетические факторы	86,78±19,9*	22,91±6,5	13,55±3,63	8,17±3,08	0,54±0,16
Смешанные факторы	78,59±25*	19,82±3,57	12,97±2,25	6,84±2,33	0,53±0,18
Контрольная группа	147,64±19	20,08±4,9	12,87±2,64	7,20±2,89	0,55±0,17

Примечание: \* – различия по отношению к контрольной группе, p<0,05.

Литература

- Абрамченко, В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве / В.В. Абрамченко // Оксидантный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами. – СПб.: ДЕАН, 2001. – 400 с.
- Антиоксиданты и адаптация / под ред. В.В. Соколовского. – Л., 1984. – 62 с.
- Винницкий, О.И. Ранняя диагностика неразвивающейся беременности, профилактика ее осложнений / О.И. Винницкий // Методические рекомендации. – Львов, 1987. – 22 с.
- Зароченцева, Н.В. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с невынашиванием беременности гормонального генеза / Н.В. Зароченцева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т 2, № 1. – С. 49–52.
- Петрунин, Д.Д. Иммуноферментный метод определения плацентраного альфа 1-микроглобулина в сыворотке крови человека / Петрунин Д.Д. [и др.] // Информационное письмо МЗ СССР, 1990. – 18 с.
- Клебанов, Г.И. Биологические мембраны / Г.И. Клебанов [и др.]. – 1987. – Т. 4. – С. 1084–1092.
- Кира, Е.Ф. Невынашивание беременности / Е.Ф. Кира., Ю.В. Цвелев., В.Ф. Беженарь. – СПб, 1999. – 60 с.
- Кошелева, Н.Г. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение: учебное пособие / Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова. – СПб, 2002. – 59 с.
- Липовенко, Л.Н. Клиническое значение эндометриальных факторов в генезе неразвивающейся беременности: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Л.Н. Липовенко. – М, 2004. – 24 с.
- Салов, И.А. Гемостазиологические нарушения при неразвивающейся беременности / И.А. Салов, Д.Н. Маринушкин // Пробл. беременности. – 2000. – № 1. – С. 21–26.
- Серов, В.Н. Руководство по практическому акушерству / В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин. – М.: МИА, 1997. – С. 52–70.
- Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 24–27.
- Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В.К. Казимирко [и др.]. – Киев: Морсион, 2004. – 160 с.
- Anderson, R. Ascorbate and cysteine-mediated selective neutralisation of extracellular oxidants during N-formyl peptide

- activation of human phagocytes / R. Anderson, P.T. Lukey, A.J. Theron // Agents and actions. – 1987. – Т. 20 (1/2). – P. 77.
15. Bendich, A. Micronutrients in women's health and immune function / A Bendich // H. Nutrition. – 2001. – Т. 17 (10). – P. 858–867.
16. Beisel, W.R. Single nutrients and immunity / W.R. Beisel // Amer. j. clin. nutr. – 1982. – Vol. – 35. – P. 417.
17. Klebanoff, S.J. The neutrophil: function and clinical disorders / S.J. Klebanoff, R.A. Clark. – Amsterdam: North-Holland. – 1978. – 313 p.
18. Panush, R.S. Vitamins and immunocompetence / R.S. Panush, J.C. Delafuente // World. rev. nutr. diet. – 1985. – Vol. 45. – P. 97.
19. Sies, H. Oxidative stress – from basic research to clinical application / H. Sies // Amer. j. med. – 1991. – Vol. 91. – P. 31–38.
- 

Yu.G. Rustanovich, D.F. Kostyuchek

### Features of antioxidant system at missed abortion

**Abstract.** In article data on change of indicators antioxidant systems at women with missed abortion are represented with various etiological factors. Indicators the POL, SOD, catalase, glutathione and ascorbic system at women with progressing pregnancy and with missed abortion were studied under conditions of pregnancy of 4-15 weeks.

It was found that necrotic processes in the uterus during missed abortion (stagnant pregnancy), their continued existence and growing intoxication as well as frequently occurring plasma coagulation hemostatic disorders lead to significant violations of antioxidant protection with different etiological factors. In this regard, it is clear that use of antioxidants in the prevention and treatment of those complications in subsequent pregnancies is absolutely necessary.

**Key words:** missed abortion, antioxidant systems, ascorbic system, etiological factors.

Контактный телефон: 8-953-343-77-80; e-mail: karen83@yandex.ru