



А.А. Никашина¹, И.И. Крукиер¹, А.Е. Кудаев², Н.К. Ходарева², С.В. Круглова²

АКТИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ВЫСОКОГО РИСКА И ПРИ ДЕЙСТВИИ ИНФОРМАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ

¹Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии
Россия, 344012 г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43. E-mail: biochem@rniiar.ru

²Медицинский центр инновационных технологий «Артемида»
Россия, 344012, г. Ростов-на-Дону, пер Долломановский 179. E-mail: artemida61@mail.ru

Цель: изучение активности свободнорадикальных процессов и ферментов антирадикальной защиты в сыворотке крови женщин с невынашиванием беременности, а также действию информационных препаратов на сыворотку крови женщин указанного контингента (в эксперименте).

Материалы и методы: исследованы сыворотки крови 48 женщин в первом триместре беременности. Для оценки состояния свободнорадикального окисления использовали следующие показатели: уровень метаболитов оксида азота (NOx), пероксинитрита, NO-глутатиона, NO-тирозина и активность каталазы.

Результаты: рассчитан коэффициент пероксинитрит/ NO-тирозин. Представлены также данные о влиянии информационных препаратов (ИП) на свободнорадикальные процессы сыворотки крови женщин с осложненной беременностью.

Выводы: указанный коэффициент (пероксинитрит/ NO-тирозин) может быть использован в качестве диагностического критерия угрозы прерывания беременности, а также оценки эффективности лечения данного осложнения беременности.

Ключевые слова: свободнорадикальные процессы, осложнённая беременность, информационные препараты, окислительный стресс.

A.A. Nikashina¹, I.I. Krukier¹, A.E. Kudaev², N.K. Khodareva², S.V. Kruglova²

FREE RADICAL PROCESSES ACTIVITY IN BLOOD SERUM OF WOMEN WITH HIGH-RISK PREGNANCIES AND ON THE IMPACT OF INFORMATION PRODUCTS

¹Rostov Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics
43, Mechnikova Str., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: biochem@rniiar.ru

²Medical Center innovation technology «Artemida»
179 Dolomanovsky st., Rostov-on-Don, 344012, Russia. E-mail: artemida61@mail.ru

Purpose: To study the activity of free radical processes and anti-radical defense enzymes in the serum of women with miscarriage, as well as the effect of information drug serum of women said the contingent (in the experiment).

Materials and methods: Blood serum of 48 women in the first trimester of pregnancy was studied. To assess the state of free radical oxidation the following indicators used: the level of nitric oxide (NOx), peroxyntirite, NO-glutathione, NO-tyrosine and the activity of catalase.

Results: The coefficient of peroxyntirite / NO-tyrosine was calculated. Also the data on the impact of information products (IP) on free radical processes in blood serum of women with high-risk pregnancies is contains.

Summary: The coefficient (peroxyntirite / NO-tyrosine) can be used as a diagnostic criterion of threatened abortion and evaluating the effectiveness of treatment of pregnancy complications.

Key words: free-radical process, abnormal pregnancy, information drugs, oxidative stress.



Введение

В России каждая пятая беременность самопроизвольно прерывается, что приводит не только к медицинским, но и демографическим потерям. В этой ситуации приобретают особую значимость дискуссионные аспекты лечения беременности высокого риска [1]. Основная задача акушерства и перинатологии – создание оптимальных условий для осуществления женщиной функции материнства и обеспечение рождения здорового потомства. Преждевременное прерывание беременности – одно из самых частых и серьезных осложнений гестации. Установлено, что около 25% всех женщин репродуктивного возраста по крайней мере хотя бы один раз имели случай невынашивания в анамнезе, поэтому потеря беременности является на данный момент одной из актуальнейших проблем современного акушерства [2].

Интегральным проявлением различных осложнений беременности, в том числе и её невынашивания, является плацентарная недостаточность (ПН), формирующаяся на фоне усиления свободнорадикальных процессов, крайним проявлением которых может явиться окислительный стресс. Вырабатываемый в этих условиях пероксинитрит является результатом взаимодействия таких мощных свободных радикалов, как супероксида-нион и оксид азота (NO), проявляющего при этом свои цитотоксические свойства.

Большинство активных форм азота (АФА) являются соединениями азота с кислородом, но выделение в отдельную группу подчеркивает их особенность среди других активных форм соединений кислорода (АФК), обусловленную присутствием атома азота в их составе. АФК и АФА играют в организме двойственную роль. С одной стороны, они при низких концентрациях могут, как правило, регулировать и стимулировать клеточные процессы; с другой стороны, эти активные интермедиаты при высоких концентрациях способны приводить к подавлению функций, разрушению структур и гибели клеток и тканей [3].

Однако в последние годы появилось много экспериментальных и теоретических фактов, свидетельствующих о необходимости поддержания определенного уровня АФК и АФА в организме для его нормальной жизнедеятельности [4]. Оказалось, что АФК и АФА, включая активные формы соединений кислорода с азотом, участвуют в трансдукции различного рода сигналов в клетке, индуцируют процессы программируемой гибели клеток (апоптоза), регулируют активность иммунной системы организма, транспорта кислорода, формирования адаптационной защиты от агрессивных факторов внешней среды и т.п. Важной для организма активной формой соединений азота с кислородом является, как указывалось выше, пероксинитрит, выступающий в качестве интегрального звена, объединяющего две системы активных низкомолекулярных соединений (АФК и АФА), возникающих в клетках и тканях.

Пероксинитрит, в свою очередь, может вступать в реакцию с тирозиновыми остатками белков с образованием нитротирозина и с тиолами альбумина или глутатиона, образуя S-нитрозотиолы. Взаимодействие с тиолами может предотвращать токсические эффекты пероксинитрита, но при этом снижается биодоступность оксида азота. Следует отметить, что нитрозилирование тиолов и, прежде всего, глутатиона, а также тирозинитрирова-

ние – важные проявления клеточного действия оксида азота. Когда эти реакции происходят с белковосвязанными тирозином и цистеином (NO-протеиновая модификация), то изменяется конформация белков и их функциональная активность, что приводит в конечном итоге к дисбалансу обменных процессов во всем организме [5].

Для успешной имплантации и плацентации (первые этапы развития беременности) необходима низкая активность антиоксидантных ферментов, катаболизирующих АФК, которые способны влиять на пролиферативный рост трофобласта [6]. Генерация АФК является физиологическим процессом, направленным на обеспечение разнообразных функций организма. Активные формы кислорода и ферменты антирадикальной защиты образуют единую саморегулирующуюся систему. В зависимости от интенсивности функционирования этой системы и обеспечивается тот необходимый уровень АФК, который в данный момент требуется организму. Модификация свободнорадикальных процессов (СРП) в эмбриональных тканях может являться одним из механизмов нарушения пролиферативных процессов, приводящих к прерыванию беременности. Продукция СРП контролируется рядом антиоксидантных веществ и ферментов: супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, глутатион-редуктазой. Функция каталазы – предотвращение накопления перекиси водорода, образующегося при дисмутации супероксидного аниона и при аэробном окислении флавопротеидов.

Цель работы – изучение активности свободно-радикального окисления и ферментов антирадикальной защиты в сыворотке крови женщин с привычным невынашиванием беременности, а также действию информационных препаратов на сыворотку крови женщин указанного контингента (в эксперименте).

Материалы и методы

Исследованы сыворотки крови 48 женщин в первом триместре беременности: 20 – с неосложненным течением гестации (контрольная группа) и 28 – с угрозой прерывания беременности, в анамнезе у которых наблюдалось от 2 до 4 преждевременных прерываний беременности (основная группа).

Для оценки состояния свободнорадикального окисления в сыворотке крови использовали следующие показатели: уровень метаболитов оксида азота (NOx) определяли с помощью классической реакции Грисса, концентрацию пероксинитрита, NO-глутатиона и NO-тирозина определяли спектрофотометрически при длинах волн 302нм, 338нм и 438нм соответственно, с использованием молярных коэффициентов экстинкции.

Активность каталазы (К.Ф. 1.11.1.6) измеряли по скорости утилизации перекиси водорода в реакционной смеси, в которую вносили биологический материал, содержащий фермент; об интенсивности утилизации перекиси водорода судили по скорости снижения экстинкции при длине волны 260 нм.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1, фирмы StatSoft, Inc.). Однородность дисперсий проверяли по критерию Фишера. Достоверность различий между сравниваемыми показателями определяли по критерию Стьюдента и его аналогу для непараметрических распределений – критерию Манна-Уитни.



Результаты и обсуждение

Результаты исследований активности свободнорадикальных процессов в крови женщин с невынашиванием беременности (табл. 1) свидетельствуют о том, что данная беременность сопровождается повышением уровня оксида азота и его производных - пероксинитрита, NO-глутатиона на 92% и 89% соответственно, при этом продукция NO-тирозина снижалась на 33% по сравнению с контрольными величинами. В то же время происходило и снижение активности фермента антиоксидантной защиты – каталазы (на 50%). Усиление свободнорадикальных процессов в организме вызывает истощение антиоксидантной системы, а дефицит антиоксидантов ускоряет образование перекисей, способствует дезорганизации клеточного метаболизма и основных клеточных функций.

Таблица 1

Содержание оксида азота (NOx), пероксинитрита, NO-глутатиона, NO-тирозина и активности каталазы в сыворотке крови женщин с осложненной беременностью

M±m

Показатели	Физиологическая беременность	Осложненная беременность
Оксид азота (мкмоль/л)	14,5±0,58	27,9±0,9*
Пероксинитрит (нмоль/мг белка)	71,91±7,25	135,81±8,2*
NO-глутатион (нмоль/мг белка)	36,72±2,58	72,3±3,5*
NO-тирозин (нмоль/мг)	3,19±0,58	2,15±0,66*
Активность каталазы (мкмоль H ₂ O ₂ /мин•мл)	0,22±0,01	0,41±0,01*

Примечание: * - отличия достоверны от показателей при физиологической беременности

Известно, что каталаза относится к ферментам, инициирующим процессы оксигенации гемоглобина [6], изменение их активности у пациенток с данной патологией, согласно нашим представлениям, отражается на кислородно-транспортной функции эритроцитов, что реализуется в развитие гипоксии. Что касается пероксинитрита, участвующего в регуляции кислородсвязывающих свойств гемоглобина, то его высокий уровень, по-видимому, также является следствием гипоксии, имеющей место у женщин с угрозой прерывания беременности.

Активация процессов свободнорадикального окисления при невынашивании беременности, по-видимому, приводит к нарушению мембранных структур ворсин хориона, а изменение активности ферментов антирадикальной защиты модифицирует кислородный режим эмбриональных тканей. Подтверждением этих положений являются данные А.П. Милованова и соавт. [7], выявивших структурные признаки незавершенности первой волны цитотрофобластической инвазии, обуславливающей формирование ранней плацентарной недостаточности, что служит непосредственной причиной гибели эмбриона и выкидыша в ранние сроки гестации.

Развитие осложненной беременности (угрозы её прерывания) сопровождалось также повышением рассчитанного нами коэффициента пероксинитрит/NO-тирозин в 2,8 раза, по сравнению с нормальными показателями (за счет увеличения продукции цитотоксического пероксинитрита).

Для определения возможности коррекции свободнорадикальных процессов в сыворотке крови женщин указанного контингента проведена экспериментальная работа на основе информационных технологий. Для этого все сыворотки крови беременных женщин основной группы были разделены на 2 подгруппы: опытная (14 проб) и контрольная (14 проб). Измерение всех показателей в этих подгруппах проводилось до начала эксперимента и после окончания его (табл. 2).

Сыворотки крови опытной группы были обработаны информационным препаратом (ИП) – электронной копией микроэлементов с использованием аппаратно-программного комплекса «Имедис-Эксперт» [8] (регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № ФС 022а 3066/0414-04). Сыворотки контрольной группы не подвергались никакому воздействию.

Таблица 2

Содержание оксида азота (NOx), пероксинитрита, NO-глутатиона, NO-тирозина и активности каталазы в сыворотке крови женщин при воздействии ИП

M±m

Показатели	Контрольная подгруппа	Опытная подгруппа
Оксид азота (мкмоль/л)	14,58±0,78	17,2±0,22*
Пероксинитрит (нмоль/мг белка)	74,5±8,54	47,2±5,5*
NO-глутатион (нмоль/мг белка)	34,55±5,56	22,1±1,58*
NO-тирозин (нмоль/мг)	3,50±0,97	3,41±1,08
Активность каталазы (мкмоль H ₂ O ₂ /мин•мл)	0,23±0,01	0,29±0,02*

Примечание: * - отличия достоверны от показателей группы контроля

Продукция оксида азота, пероксинитрита и NO-глутатиона в опытной группе достоверно уменьшалась на 21%, 36% и 35% соответственно, в то же время уровень нитротирозина в этих условиях не отличался от контроля. Активность каталазы, напротив, повышалась на 26% по сравнению с группой контроля.

Отношение пероксинитрита к NO-тироzinу после воздействий информационными препаратами снижалось в 1,5 раза, что свидетельствует о нормализующем их влиянии на изученные показатели свободнорадикальных процессов в сыворотке крови женщин с угрозой прерывания беременности, и, по-видимому, может дать возможность проведения дополнительного лечения данного осложнения беременности до появления клинических признаков.

Различная по интенсивности и степени модификация уровня производных оксида азота (пероксинитрита и тиолов) при осложненной угрозой прерывания беременности (в обычных условиях и эксперименте), очевидно,



вносит определенный вклад в характер регуляторных процессов и компенсаторных механизмов, определяющих исход гестации [9]. Вполне вероятно также, что имеется различный набор механизмов, которые могут изменяться при действии окислительного стресса и антиоксидантов, что создаёт для исследователей, пытающихся понять эти процессы, образно выражаясь, «ящик Пандоры» [10].

Выводы

Таким образом, показана возможность влияния ИП на изучаемые показатели свободнорадикальных процессов, а указанный коэффициент (пероксинитрит/НО-тирозин) может быть использован в качестве диагностического критерия угрозы прерывания беременности и оценки эффективности лечения данного осложнения беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В. Е., Тотчиев Г.Ф. Комментарий к статье «Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности в I триместре» //Гинекология. – 2008. – Т.10, № 6 – С. 26.
2. Левкович М.А., Стояненко О.О., Орлов В.И. Диагностическая значимость определения провоспалительных цитокинов в прогнозировании исхода беременности // Российский иммунологический журнал. – 2005. – Т.9, № 2. – С. 273.
3. Зинчук В.В., Максимович Н.А., Козловский В.И. Дисфункция эндотелия: фундаментальные и клинические аспекты. - Гродно, 2006. – 183 с.
4. Стародубцева М.Н. Пероксинитрит в физиологии и патологии клеток крови. - Изд-во Либриком, 2011. – 200 с.
5. Mohiuddin I., Chai H., Lin P.H. Nitrotyrosine and chlorotyrosine: clinical significance and biological function in the vascular system //J. Surg. Res. – 2006. - Vol.2. – P.143-149.
6. Смирнова Л.П., Кондакова И.В. Зависимость активности антиоксидантных ферментов от выраженности процессов пролиферации и типа тканевой организации карциномы Эрлиха // Биомедицинская химия. – 2004. – Т.50, №6. – С. 566-576.
7. Милованов А.П., Радзинский В.Е., Болтовская М.Н. и др. Роль микроокружения в жизнеобеспечении эмбриона человека //Акуш. и гин. – 2004. – №4. – С. 15-18.
8. Кудавев А.Е., Мхитарян К.Н., Ходарева Н.К. Многоуровневая системная адаптивная диагностика и терапия. - Ростов-н/Д.: СКНЦ ВШ ЮФУ АПСН, 2009. – 306 с.
9. Кудавев А.Е., Крукиер И.И., Ходарева Н.К. Влияние действия информационных препаратов на свободнорадикальные процессы сыворотки крови женщин с угрозой прерывания беременности //Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т.16, №2, ч.2. – С. 225-226.
10. Day B.J. Antioxidant Therapeutics: Pandora's Box //J. Free Radic. Biol. Med. – 2013. - Vol.13. – P. 1016-1019.

ПОСТУПИЛА 26.07.2013

УДК 618.7-005.1-02:618.15-003.215

В.А. Новикова, Е.В. Асеева, К.В. Филина, Ф.Ш. Казибеева, В.А. Хорольский

РОЛЬ ПОСЛЕРОДОВЫХ ГЕМАТОМ ВЛАГАЛИЩА В РАЗВИТИИ ОСТРОЙ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРИ

*Кубанский государственный медицинский университет,
Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: vladislavan@mail.ru*

Цель: оценить эффективность своевременной ультразвуковой диагностики послеродовых гематом влагалища у женщин с варикозной болезнью вен нижних конечностей.

Материалы и методы: обследовано 120 женщин с варикозной болезнью вен нижних конечностей. Через 2 часа после родов женщинам проводилось трансперинеальное УЗИ влагалища, промежности.

Результаты: гематома влагалища определена у 31 (25,8%) женщин, только у 10 (8%) отмечалось нарушение целостности слизистой оболочки. Установлено, что гематомы влагалища размером $10,1 \pm 3,6$ см способны в начале формирования быть бессимптомными, что может явиться причиной недооценки общей кровопотери у женщин с послеродовым кровотечением вследствие различных других конкурирующих причин.

Выводы: применение обезболивания родов затрудняет своевременную диагностику послеродовых вульво-вагинальных гематом.

Ключевые слова: послеродовое кровотечение, массивная кровопотеря, гематомы влагалища