

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

16. Arend W.P. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease // Cytokine Growth Factor Rev. — 2002. — Vol. 13. — №4-5. — P. 323-340.
17. Fridlander R.M., Gardiardi V., Rotello R.J., Yuan H. Functional role of interleukin-1 β in IL-1 β converting enzyme-mediated apoptosis // J. Exp. Med. — 1996. — Vol. 184. — P. 717-724.
18. Kehrer J.P. Cause-effect of oxidative stress and apoptosis // Teratology. — 2000. — Vol. 62. — P. 235-246.
19. Muresanu D.F. Neurotrophic factors. — Bucuresti: Libripress, 2003. — P. 35-131.
20. Pulsinelli W.A. Selective neuronal vulnerability: morphological and molecular characteristics // Progr Brain Res. — 1985. — №53. — P. 29-37.

Е.В.Супрун. Ефекти окислювальної модифікації білків та формування нерологічних дисфункцій при експериментальному ішемічному інсульті на тлі корекції ронколейкіном. Харків, Україна.

Ключові слова: IL-2, ронколейкін, окислювальна модифікація білків, експериментальний ішемічний інсульт.

На моделі експериментального ішемічного інсульту у щурів досліджено вплив цитокінового препарату — рекомбінантного IL-2 (ронколейкін) на динаміку показників окислювальної модифікації білків та пов'язані з ними патогенетичні ланки каскаду нейродеструкції. Відзначено, що ронколейкін в дозі 0,01 мг/кг має значний багаторівневий нейропротекторний ефект — гальмування процесів прямої окислювальної модифікації білків сприяє нормалізації функціональної активності мітохондрій, збереженню потрібного рівня енергетичного забезпечення, білкового синтезу та модуляції апоптотичної активності, що стабілізує неврологічний статус щурів у постішемічному періоді.

E.V.Suprun. Effects of oxidative modification of proteins and the formation of neurological dysfunction in experimental ischemic stroke on a background of correction by roncoleukin. Kharkiv, Ukraine.

Key words: IL-2, roncoleukin, oxidative modification of protein, experimental ischemic stroke.

In experimental models of ischemic stroke in rats the influence of cytokine preparation — recombinant IL-2 (roncoleukin) — on the dynamics of indicators of oxidative modification of proteins and related links pathogenetic cascade of neurodestruction were studied. We noted that roncoleukin in dose 0,01 mg/kg, expressed multilevel neuroprotective effect — direct inhibition of oxidative modification of proteins to normalize functional activity of mitochondria, the desired level of energy, protein synthesis and modulation of apoptotic activity, which stabilizes the neurological status of rats in postischemic period.

Надійшла до редакції 06.10.2010 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасва, 2011
УДК 618.3 — 008.6: 575.113: 577.115: 577.152.1: 612.176

Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы как причина оксидативного стресса у беременных с преэклампсией

Т.А.Лоскутова

Днепропетровская государственная медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии (заведующий — профессор В.А.Потапов)
Днепропетровск, Украина

Исследование посвящено изучению влияния полиморфизма ключевого фермента фолатного цикла — метилентетрагидрофолатредуктазы C677→T — на возникновение оксидативного стресса у беременных с преэклампсией. Установлено, что гомозиготные носители гена MTHFR T677T имеют повышенный риск развития преэклампсии. Носительство аллеля T связано с увеличенной концентрацией гомоцистеина в крови, что, в свою очередь, ведет к активации процессов перекисного окисления липидов и снижению антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия.

Введение

Преэклампсия остается одной из актуальных проблем акушерства. Высокая частота материнской и перинатальной заболеваемости и смертности при преэклампсии объясняется отсутствием точных сведений о патогенезе заболевания, достоверных методов диагностики и, как следствие, действенных мер профилактики. Существует представление о преэклампсии как о мультифакторном заболевании, в генезе которого важная роль принадлежит как генетическим, так и различным неблагоприятным экзогенным факторам [1, 3-4, 7]. Одним из генетических факторов, предрасполагающих к развитию преэклампсии, является мутация в гене, кодирующем фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR C677→T), результатом чего является гипергомоцистеинемия. При избыточной концентрации гомоцистеин секретируется в кровь, где происходит его окисление с образованием активных форм кислорода и запускается реакция перекисного окисления липидов (ПОЛ). Этот процесс лежит в основе повреждения сосудистой стенки [7, 10]. При гипергомоцистеинемии снижается вазодилатация, нарушается нормальный баланс окислительно-восстановительных реакций, снижается концентрация оксида азота, стимулируется пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки и изменяются эластические свойства сосудистой стенки, что лежит в основе патогенеза гипертензивного синдрома при преэклампсии. Кроме того, токсическое воздействие повышенной концентрации гомоцистеина на эндотелий ведет к его повреждению и активации коагуляционного каскада.

Целью исследования явилась оценка влияния полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы C677→T на развитие оксидативного стресса у беременных с преэклампсией.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели было обследовано 116 женщин в III триместре беременности. 1 группу составили 41 беременная с гестационной артериальной гипертензией и преэклампсией легкой степени, 2 группу — 36 беременных с преэклампсией средней и тяжелой степени. Контрольную группу (К) сформировали 39 здоровых беременных. Беременные были распределены по группам на основании величины артериального давления, уровня протеинурии, дополнительных осложнений и в соответствии с клиническим протоколом МОЗ Украины №676. Определение аллельных

вариантов гена MTHFR C677→T проводили с помощью аллельспецифической полимеразной цепной реакции, с последующей детекцией методом электрофореза в 3% агарозном геле. Использовался комплект реагентов «SNP-экспресс» производства НПФ «Литех» (Россия). Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» («Литех», Россия). Определение уровня гомоцистеина проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы производства Axis Shield Diagnostics Ltd. Состояние антиоксидантной системы (АОС) оценивали по активности каталазы в сыворотке крови [8] и активности супероксиддисмутазы (СОД) [5]. Интенсивность окислительных процессов оценивали по содержанию ТБК-активных продуктов [2]. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2000 и Graph Pad Prism 5 for Windows. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 . Для удобства расчетов каждому генотипу (нормальная гомозигота, гетерозигота и патологическая гомозигота) был присвоен номер 1, 2 и 3 соответственно. Для определения относительного риска развития заболевания использовали показатель отношения шансов (ОШ), приводя 95% доверительный интервал для отношения шансов (95% ДИ). Для определения корреляции между количественными характеристиками пользовались методом корреляции по Спирману. Для сравнения количественных величин использовали непарный критерий t. За значимый принимали уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Беременные были равномерно распределены в группах по возрасту. В 1 группе средний возраст составил $28,1 \pm 0,9$, во 2 группе — $27,1 \pm 1,0$ и в контрольной $26,0 \pm 0,8$ года ($p > 0,05$). Количество первородящих в 1 группе было 58,5%, во 2 группе — 61,1% и в контрольной 61,5%. Срок родоразрешения во 2 группе ($34,3 \pm 0,5$ недели) был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в 1-й ($37,9 \pm 0,3$) и К ($38,2 \pm 0,3$) группах. При анализе репродуктивного анамнеза было выявлено, что бесплодие имело место у 14,6% женщин 1 группы и 5,6% женщин 2 группы, синдром привычной потери плода отмечался у 17% и 25% соответственно. Предыдущие беременности были осложнены преэклампсией тяжелой степени у 8,3% женщин 2 группы, в группе К этого осложнения бере-

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

менности не наблюдалось. Согласно данным литературы, повторное развитие преэклампсии у 90% связано с наследственными дефектами системы гемостаза [6].

Анализ результатов данной беременности показал, что преждевременные роды наблюдались в 75,0% случаев среди беременных с преэклампсией средней и тяжелой степени, именно наличие преэклампсии и отсутствие эффекта от ее лечения являлись показанием для индуцированных досрочных родов. По способу родоразрешения обращает внимание высокая частота оперативных родов в группах с преэклампсией: в 1 группе путем операции кесарева сечения — 31,7%, во 2 группе — 52,8%, в группе К — 17,1% ($p < 0,05$). Показанием к кесареву сечению у 36,1% беременных 2 группы было отсутствие эффекта от консервативного лечения преэклампсии, нарастание явлений преэклампсии при отсутствии условий для родоразрешения через естественные родовые пути, кроме того, среди показаний для оперативного родоразрешения были острый дистресс плода и беременность, наступившая в результате ЭКО. Весо-ростовые характеристики новорожденных во II группе были достоверно ниже, чем в 1 группе (3136 ± 81 г и $51,3 \pm 0,4$ см) и группе К (3429 ± 82 г и $51,9 \pm 0,4$ см) и составили 2136 ± 142 г и $45,0 \pm 1,0$ см ($p < 0,05^{1,К}$). Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах была: в 1 группе — $6,5 \pm 0,1$ и $7,6 \pm 0,1$ балла; во 2 группе — $6,2 \pm 0,1$ и $7,4 \pm 0,1$ балла ($p < 0,05^{1,К}$); в группе К — $6,8 \pm 0,1$ и $7,9 \pm 0,1$ балла. 19,5% новорожденных в 1 группе и 55,6% новорожденных во 2 группе имели задержку внутриутробного развития плода. Во 2 группе — 15, а в 1 группе — 2 новорожденных потребовали лечения в отделении интенсивной терапии и были переведены на второй этап оказания помощи в связи с их морфофункци-

ональной незрелостью, в двух случаях отмечалась антенатальная гибель плода.

Анализ частот аллелей и генотипов полиморфного варианта MTHFR C677→T выявил повышение частоты генотипа TT в исследуемых группах. Частота генотипа TT в 1 группе составила 27% и была достоверно выше, чем в группе К ($K=5\%$, $\chi^2=5,41$, $p=0,02$); во 2 группе частота генотипа TT составила 19% ($\chi^2=2,4$, $p=0,1$). Количество гетерозигот СТ MTHFR в группах исследования достоверно не отличалось от контроля и составляло 27% и 36% в 1 и 2 группах соответственно ($K=36\%$). При сравнении частот аллелей С и Т варианта С677Т в контрольной и исследуемых группах также отмечались различия. Аллель Т в группе с преэклампсией легкой степени встречался 1,8 раза чаще, чем в группе контроля, и составлял 40% ($K=23\%$, $\chi^2=4,62$, $p=0,03$), а в группе с преэклампсией средней и тяжелой степени — в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе, и составлял 38% ($\chi^2=3,05$, $p=0,03$). Таким образом, высокая частота аллеля Т и генотипа TT наблюдалась во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной и может являться фактором риска развития преэклампсии. Согласно литературным данным [8], у 32% женщин с преэклампсией и у 62% с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты имелась мутация MTHFR C677Т. Сущность мутации MTHFR C677Т заключается в том, что при этом отмечается снижение активности фермента MTHFR, по данным разных авторов [4,9-11], от 30-50%, что, в свою очередь, приводит к гипергомоцистеинемии и повреждению эндотелия. В норме гомоцистеин взаимодействует с оксидом азота, образуя S-нитрогомоцистеин, обладающий вазодилатирующим действием. При гипергомоцистеинемии гомоцистеин связывает весь

Таблица 1

Анализ состояния антиоксидантной системы и показателей перекисного окисления липидов в зависимости от вида полиморфизма фермента метилентетрагидрофолатредуктазы С677→Т

Показатели ПОЛ-АОС	Группы исследования								
	1 группа			2 группа			Контроль		
	С677С	С677Т	Т677Т	С677С	С677Т	Т677Т	С677С	С677Т	Т677Т
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	26,9±6	13,6±2	52,1±4,5*	11,3±2	31,3±4,2*	78,5±5*	21,7±6	6,8±1,3	12,7±1,3
Активность каталазы, кат/л	8,2±2	16,8±6	8,36±2*	7,8±1,1	4,2±0,8*	6,1±1*	6,4±1,3	10,2±2	2,9±0,1
Активность СОД МЕ/1 мг белка	5,4±1,6	12,4±4*	4,8±0,6*	2,4±0,8	9,7±2	8,6±2*	3,0±0,5	6,4±1,7	0,2±0,01
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,4±2*	21,8±4	21,0±1,3*	18,3±1,5*	18,3±1,5	24,1±1,8*	9,4±0,5	17,5±1	19,1±1,2

Примечание: * — различие достоверно с показателями контрольной группы, $p < 0,05$.

запас оксида азота, в крові з'являється вільний гомоцистеїн, який окислюється з утворенням перекиси водороду і других радикалів, викликаючи пошкодження ендотелію судин і окислювальний стрес. При дослідженні рівня гомоцистеїну у вагітних було встановлено, що у осіб носіїв генотипу ТТ рівень гомоцистеїну був достовірно вище ($22,37 \pm 2$ мкмоль/л), ніж у носіїв нормальної гомозиготи СС ($15,26 \pm 1,3$ мкмоль/л), у носіїв гетерозиготи СТ він становив $19,3 \pm 1,1$ мкмоль/л. Кореляційний аналіз показав наявність прямої зв'язи ($r=0,413$, $p=0,006$) між наявністю алелю Т і рівнем гомоцистеїну, тобто наявність алелю Т пов'язано з підвищенням рівня гомоцистеїну.

Аналіз показателів стану системи ПОЛ-АОС в залежності від виду поліморфізму ферменту метилентетрагідрофолатредуктази С677→Т (табл. 1) показав, що з підвищенням тяжкості захворювання збільшується вміст ТБК-активних продуктів, причому воно більш виражене у пацієнтів носіїв генотипу Т677Т. Одночасно з активацією окислювальних процесів відзначається зниження антиоксидантної активності крові, о чому свідчить зниження активності каталази і СОД. Причому у вагітних I групи відме-

но підвищення активності каталази, особливо у гетерозигот, що може свідчити про активацію і напруження системи АОЗ. У вагітних з преєклампсією важкої і середньої ступеня тяжкості при наявності генотипу Т677Т відзначається надмірне вміст ТБК-активних продуктів на фоні зниження АОС і найбільш високого рівня гомоцистеїну.

Висновки

1. Гомозиготні носіїв гену метилентетрагідрофолатредуктази Т677Т мають підвищений ризик розвитку преєклампсії при вагітності.

2. Наявність алелю Т пов'язано з підвищенням концентрації гомоцистеїну в крові і активацією процесів перекисного окислення ліпідів.

3. Одночасно з активацією окислювальних процесів відбувається зниження антиоксидантної захисту, о чому свідчить знижена активність каталази і супероксиддисмутази.

4. Назначення фолиєвої кислоти є єдиним патогенетичним методом зниження концентрації гомоцистеїну в крові в якості профілактики виникнення акушерських ускладнень при набутій і спадкової гіпергомоцистеїнемії.

Література

1. Айламазян Э.К. Гестоз: теория и практика / Э.К.Айламазян, Е.В.Мостовая. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 272 с.
2. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И.Андреева, Л.А.Кожемякин, А.А.Кишкун // Лаб. дело. — 1988. — № 2. — С. 41-43.
3. Запорожан В.Н. Приобретенные и генетические формы тромбофилий в патогенезе акушерской патологии / В.Н.Запорожан, В.И.Линников // Интегративная антропология. — 2006. — Vol. 8. — №2. — С. 3-7.
4. Кварацхелия Е.Е. Генетическая и приобретенная тромбофилии у пациенток с гипертензивным синдромом / Е.Е.Кварацхелия // АГ-инфо. — 2006. — №4. — С. 20-21.
5. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А.Костюк, А.И.Потапович, Ж.В.Ковалева // Вопросы химии. — 1990. — Т. 36, № 2. — С. 88-91.
6. Макацария А.Д. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии / А.Д.Макацария, В.О.Бицадзе. — М.: Триада-Х, 2008. — 152 с.
7. Макацария А.Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А.Д.Макацария, В.О.Бицадзе. — М.: Триада-Х, 2003. — 904 с.
8. Метод определения активности каталазы / М.А.Корольок, Л.И.Иванова, И.Г.Майорова [и др.] // Лаб. дело. — 1988. — №1. — С. 16-19.
9. Микитенко Д.О. Поширеність поліморфізмів гену метилентетрагідрофолатредуктази серед породиць київського регіону / Д.О.Микитенко, О.І.Тимченко // Медичні перспективи. — 2009. — Т. 14, №3. — С. 100-104.
10. Спиридонова М.Г. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложненным протеканием беременности / М.Г.Спиридонова, Е.А.Трифорова, С.В.Фадюшина, Л.И.Диденко [и др.] // Медицинская генетика. — 2007. — Т. 6, №7. — С. 38-42.
11. Alfirevic Z. Postnatal Screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications / Z.Alfirevic, A.Mousa, V.Martlew, L.Briscoe [et al.] // Obstetrics and Gynecology. — 2001. — №97. — P. 753-759.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Т.О.Лоскутова. Поліморфізм гена метилентетрагідрофолатредуктази як причина оксидативного стресу у вагітних з преєклампсією. Дніпропетровськ, Україна.

Ключові слова: вагітність, преєклампсія.

Дослідження присвячене вивченню впливу поліморфізму ключового фермента фолатного циклу — метилентетрагідрофолатредуктази C677→T — на виникнення оксидативного стресу у вагітних з преєклампсією. Було встановлено, що гомозиготні носії гена MTHFR T677T мають підвищений ризик розвитку преєклампсії. Носійство алеля T пов'язано зі збільшеною концентрацією гомоцистеїну в крові, що, в свою чергу, веде до активації процесів перекисного окислення ліпідів та зниження антиоксидантного захисту.

T.A.Loskutova. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a cause of oxidative stress in pregnant women with preeclampsia. Dnipropetrovsk, Ukraine.

Key words: pregnancy, preeclampsia.

Study investigates the influence of polymorphism of folate cycle enzyme — methylenetetrahydrofolate reductase C677→T on the occurrence of oxidative stress in pregnant women with preeclampsia. It was found that homozygous carriers of the gene MTHFR T677T have an increased risk for preeclampsia. T allele carrier status is associated with increased concentrations of homocysteine in the blood, which in turn leads to the activation of lipid peroxidation and to the reduction of antioxidant protection.

Надійшла до редакції 02.02.2011 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасва, 2011
УДК 616 — 089.166 — 009.624 + 615.212

Применение мультимодальной аналгезии с использованием акупана, дексалгина и налбуфина в периоперационном периоде

В.И.Черний, Г.И.Ермилов, Е.А.Колганова, А.А.Егоров

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького (ректор — член-корр. НАМН Украины, профессор Ю.В.Думанский), Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение (генеральный директор — профессор Т.Д.Бахтеева)
Донецк, Украина

В статье исследуется эффективность применения акупана, дексалгина и налбуфина в составе полимодальной аналгезии периоперационного периода. Доказано, что совместное применение акупана и дексалгина у онкохирургических больных позволяет достичь более качественного обезболивания в послеоперационном периоде по сравнению с традиционной аналгезией опиатами при лучшей переносимости. Также показано, что аналгезия акупаном после эпидуральной анестезии бупивакаинном или ропивакаинном, а также аналгезия акупаном и налбуфином после общей анестезии не менее эффективны, чем аналгезия морфином после урологических операций средней травматичности.

Ключевые слова: акупан, дексалгин, налбуфин, полимодальная аналгезия, морфин, послеоперационное обезболивание.

Введение

В настоящее время проблема лечения острой послеоперационной боли не утрачивает своей актуальности. Несмотря на уровень достижений современной медицины и мно-

гообразии аналгетических препаратов, далеко не все пациенты палат интенсивной терапии адекватно обезболены после плановых онкологических операций [6]. Это приводит как к значительному ухудшению ближайших резуль-