

ЗМІНИ НЕФЕРМЕНТАТИВНОЇ ЛАНКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ЖІНОК З НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ У РАННІЙ ТЕРМІН

Р.Г.Бічевська, В.Т.Германов

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

Погроза переривання ускладнює перебіг вагітності майже у 40% жінок, причому в I-му триместрі частота невиношування вагітності (НВ) може досягати 50%. Необхідно відмітити, що ризик втрати вагітності зростає із збільшенням кількості невдач [5, 10]. Основні труднощі, які пов'язані із вивченням проблеми НВ обумовлені поліетіологічністю цієї патології, в розвитку й реалізації якої приймають участь важливі системи організму матері й плода. Причини мимовільного переривання вагітності різнобічні, й нерідко має місце поєднання кількох етіологічних факторів. Перш за все це порушення імунного та гормонального гомеостазу у фетоплацентарному комплексі, які характерні для ранніх строків вагітності (до 12 тижнів) [1, 9].

Дослідження активності окислювально-відновлювальних ферментів лейкоцитів у жінок з НВ в ранній термін показало вірогідне їх зниження, причому найбільш низькі показники відмічались сукцинатгідрогенази, а активність лужної фосфатази у цих жінок була навпаки підвищеною [12]. Отримані дані свідчать про зниження інтенсивності аеробного метаболізму лімфоцитів. З іншого боку, відбувається посилення процесів анаеробного метаболізму з порушенням функціонування системи антиоксидантного захисту (АОЗ). Відомо, що інтрацелюлярний контроль за вмістом вільних радикалів в організмі забезпечують ензимна система інактивації активних форм кисня (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидази, глутатіонпероксидаза), а також природні антиоксиданти, такі як альфа-токоферол, аскорбат, ретинол та деякі мікроелементи, зокрема, метали - залізо, мідь, які можуть виявляти каталітичну активність щодо про-

цесів радикалоутворення [3, 4, 11]. Однак, у доступній літературі ми не знайшли робіт щодо таких аспектів метаболізму при НВ у ранній термін, як динаміка змін у системі глутатіону та з боку вмісту вітамінів з антиоксидантними властивостями.

Метою дослідження було вивчення вмісту відновленого та окисленого глутатіону, активності його ферментів, а також рівень у крові вітамінів з антиоксидантною активністю у жінок з невиношуванням вагітності у ранній термін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ "Луганський державний медичний університет за темою "Патогенетичні аспекти звичного невиношування вагітності та його лікування" (№ держреєстрації 0109U004613).

Матеріали та методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилося 78 жінок з невиношуванням вагітності у ранній термін в анамнезі, віком від 20 до 38 років. В обстежених жінок було виключено наявність антифосфоліпідного синдрому, інфікування TORCH-комплексом, хронічні запалення матки та придатків у фазі загострення, дисгормональні порушення. Всі досліджені подружні пари консультовані у спеціалізованих медико-генетичних центрах.

У 50 (64,1%) жінок при комплексному клініко-інструментальному обстеженні діагностовано хронічну патологію гепатобіліарної системи, з яких у половини жінок - неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), у 14 жінок - стеатоз печінки, у 39 жінок - хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ). Причому у 37 пацієнток (74,0%) виявлені хронічні хвороби були в стадії клінічної та лабораторної ремісії, а у решти (13 осіб - 26,0%) - в стадії помірного загострення або нестійкої ремісії.

33 жінки були обстежені під час вагітності строком 5-8 тижнів. Всі жінки були з групи ризику мимовільного викиду.

Крім загальноклінічних і рутинних лабораторних досліджень, у всіх хворих, що знаходилися під спостереженням, додатково вивчали неферментативну ланку антиоксидантного захисту. Рівень відновленого (ВГ) та окисленого (ОГ) [6] глутатіону у сироватці крові, а також активність специфічних його ферментів: глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та глутатіонтрансферази (ГТ) в еритроцитах [6, 8].

Досліджено концентрацію у сироватці крові вітамінів з антиоксидантними властивостями - аскорбату (вітаміну С), - токоферолу та ретинолу уніфікованими методами [7, 11].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica) [2].

Отримані результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що у жінок з НВ в анамнезі під час предгравідарної підготовки відмічались суттєві зсуви в системі глутатіону. Рівень ВГ в обстежених жінок складав у середньому $0,75 \pm 0,05$ ммоль/л (при нормі $1,0 \pm 0,05$ ммоль/л; $P < 0,05$). Індивідуальний аналіз показав, що у 21 (26,9%) особи відмічалось максимально низький рівень ВГ, який дорівнював $0,39 \pm 0,02$ ммоль/л ($P < 0,01$). Клінічне спостереження довело, що у таких жінок спостерігалася хронічна патологія гепатобіліарної системи в стадії загострення. У 13 пацієток (16,7%) активність ВГ залишалася на нижній межі норми. Рівень ОГ у крові обстежених, навпаки, підвищувався майже вдвічі і дорівнював $0,49 \pm 0,02$ ммоль/л (при нормі $0,26 \pm 0,02$ ммоль/л; $P < 0,01$). Найбільш високий рівень ОГ спостерігався у 18 жінок (23,1%) з наявністю хронічної патології гепатобіліарної системи в стадії загострення. Коефіцієнт ВГ/ОГ у обстежених пацієток був знижений відносно норми у 2,52 рази, складаючи $1,53 \pm 0,02$ ($P < 0,01$).

Вивчення активності ферментів системи глутатіону у гомогенаті еритроцитів обстежених жінок з НВ в анамнезі виявило зниження їх активності. Так, активність ГП була знижена в середньому в 1,3 рази стосовно норми, дорівнюючи $118,2 \pm 4,4$ нмоль ГВ/хв·г Нб (при нормі $156,2 \pm 4,3$ нмоль ГВ/хв·г Нб; $P < 0,05$). Активність ГР у пацієток з НВ в анамнезі під час предгравідарної підготовки була знижена порівняно з показником норми в середньому в 1,5 рази (при нормі $35,4 \pm 1,5$ мкмоль НАДФ₂/хв·г Нб; $P < 0,05$). Активність ГТ була нижче показника норми в середньому в 1,4 рази і становила $116,0 \pm 5,1$ нмоль ГВ/хв·г Нб ($160,5 \pm 5,5$ нмоль ГВ/хв·г Нб; $P < 0,05$). Отримані дані свідчать про вірогідне зменшення активності ферментів системи глутатіону у жінок з НВ в анамнезі. Виходячи з цього, можна вважати, що знижений рівень ВГ у крові обстежених

пацієнток пов'язаний не лише з підвищеною потребою у цьому метаболіті для зв'язування продуктів ліпопероксидації та вільних радикалів, але також зі зменшенням можливості відновлення глутатіону з його окисленої його фракції внаслідок зниження активності ферментів редокс-системи глутатіону [6].

У жінок з НВ в анамнезі, які були під наглядом, спостерігалось суттєве зниження вмісту у крові вітамінів з антиоксидантними властивостями (А, С і Е). Вміст ретинолу (вітаміну А) у крові хворих складав $13,9 \pm 0,6$ мкг/мл, що менше нормального значення в 1,5 рази ($P < 0,01$). Вміст аскорбінової кислоти (вітаміну С) в обстежених пацієнток знижувався до $28,4 \pm 1,2$ мкмоль/л (при нормі $55,6 \pm 2,2$ мкмоль/л; $P < 0,01$). Концентрація α -токоферолу (вітаміну Е) була пониженою до $10,1 \pm 0,6$ нмоль/л (при нормі $18,9 \pm 1,1$ нмоль/л; $P < 0,01$). Необхідно відмітити, у пацієнток, в яких хронічна патологія гепатобіліарної системи була у фазі стійкої ремісії, рівень природних вітамінів з антиоксидантними властивостями залишався в межах норми. Отже, недостатність вітамінів з антиоксидантною активністю викликає зниження стійкості мембран клітин до дії механічних, осмотичних та токсичних факторів і викликає формування різних проявів так званої мембранної патології [11]. Водночас гіповітаміноз, особливо вітаміну Е, сприяє зниженню кількості Т- та В-лімфоцитів, а також до їх функціональної незрілості [1]. Проведено аналіз показників неферментної ланки системи антиоксидантного захисту у жінок з НВ під час вагітності. Встановлено, що у переважній більшості (28 осіб - 84,8 %) обстежених із загрозою мимовільного викидня у ранній термін спостерігалось суттєве зменшення рівня ВГ на фоні зростання його окисленої фракції. Вміст ВГ у вагітних з групи ризику НВ в ранній термін в анамнезі складав $0,61 \pm 0,06$ ммоль/л, тобто був в 1,64 рази менше норми і нижче ніж у жінок з фізіологічною вагітністю (у середньому в 1,27 рази; $P < 0,05$). Рівень ОГ підвищувався до $0,59 \pm 0,03$ ммоль/л (кратність зростання 2,27 рази; $P < 0,01$). Співвідношення ВГ/ОГ у вагітних жінок із загрозою викидня суттєво зменшувалося (в 3,74 рази відповідно до норми; $P < 0,01$). Активність ферментів системи глутатіону під час вагітності у жінок з мимовільними викиднями в анамнезі зменшувалася. Активність ГП складала $116,5 \pm 3,6$ нмоль ГВ/хв · г Нб ($P < 0,05$), активність ГР - $21,8 \pm 1,6$ мкмоль НАДФ₂/хв · г Нб ($P < 0,05$), активність ГТ -

112,9±6,3 нмоль ГВ/хв·г Нв (P<0,05), що було нижче норми в 1,34 рази, в 1,62 рази і в 1,42 рази відповідно. Таким чином, виявлений дисбаланс в системі глутатіону пов'язаний зі збільшенням споживання під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації пероксидації ліпідів. Виявлені порушення ймовірно, можуть відігравати патогенетичну роль у формуванні звичного не виношування вагітності, зокрема у жінок з наявністю хронічної патології гепатобіліарної системи.

В період вагітності, у жінок з групи ризику викиднів у ранній термін, відбувалося зменшення вітамінів з антиоксидантною активністю у крові. Так, вміст ретинолу у крові складав 12,9±0,8 мкг/мл (при нормі 20,7±1,4 мкг/мл; P<0,01). Найбільш низький рівень вітамінів у крові вагітних жінок з НВ в анамнезі спостерігалось стосовно аскорбінової кислоти та α-токоферолу. Рівень α-токоферолу складав 7,8±0,5 нмоль/л (P<0,001), а вітамін С - 19,6±1,8 мкмоль/л (P<0,001). Відомо, що проміжні та кінцеві продукти вільнорадикального окислення ушкоджують ДНК та володіють мутагенними властивостями, тому виявлений дефіцит речовин з антиоксидантними властивостями можна пов'язати як зі збільшенням їх споживання під час нейтралізації вільних радикалів, які утворюються внаслідок активації пероксидації ліпідів, так і, мабуть, початково низьким їх рівнем.

Висновки

1. В обстежених жінок з невиношуванням вагітності у ранній термін (в анамнезі) має місце виражений дисбаланс у системі глутатіону: концентрація відновленого глутатіону суттєво знижена на тлі підвищення окисленої його фракції, що сприяло зменшенню коефіцієнту ВГ/ОГ.

2. У пацієток із звичним невиношуванням встановлено суттєве зниження концентрації у крові рівня вітамінів з антиоксидантною активністю (α-токоферолу, аскорбінової кислоти та ретинолу) у крові, що свідчить про значне зменшення антиоксидантного потенціалу організму жінок.

3. У вагітних з групи ризику з невиношування у ранній термін зберігаються дисбаланс в системі глутатіону та знижений рівень природних антиоксидантів (ретинолу, аскорбінової кислоти та α-токоферолу), що необхідно врахувати при розробці лікувально-реабілітаційних заходів у таких хворих.

Література

1. Журавлева Н.В. Иммунодефициты и естественное ингибирование активности макромолекулярных антител / Н. В. Журавлева, Н. К. Родосская. - Воронеж: Изд-во ВГУ. - 1988. - 96 с.
2. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
3. Логвинов А.С., Клиническое значение системы глутатиона печени при ее хронических поражениях / А.С. Логвинов, Б.Н. Матюшин, В.Д. Ткачев // Терапевтический архив. - 1997. - № 2. - С. 25-27.
4. Магзумова Н.М., Процессы глутатионовой детоксикации у женщин, страдающих бесплодием / Н.М. Магзумова, Ф.Х. Иноятова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2000. - № 2. - С. 98-100.
5. Майоров М.В. Невынашивание беременности / М.В. Майоров // Провизор. - 2007. - № 18. - С. 20-22.
6. Мальцев Г.Ю. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г.Ю. Мальцев, Н.В. Тышко // Гигиена и санитария. - 2002. - № 2. - С. 69-72.
7. Ослопов В.Н. Клиническая лабораторная диагностика / В.Н. Ослопов, А.Р. Садыкова, Р.А. Абдулхаков. - М.: Медпресс-информ, 2003. - 228 с.
8. Клиническая оценка биохимических показателей при заболеваниях внутренних органов / В.В. Передерий, Ю.В. Хмельский, Л.Ф. Коноплева [и др.]. - Киев: Здоровья, 1993. - 192 с.
9. Рудакова Н.В. Иммунологические механизмы обеспечения беременности и их нарушения при невынашивании / Н.В. Рудакова, С.П. Писарева // Здоровье женщины. - 2004. - № 2(18). - С. 15-19.
10. Товстановская В.А. Современные этиопатогенетические аспекты невынашивания беременности / В.А. Товстановская // Здоровье женщины. - 2003. - № 4 (16). - С. 11-17.
11. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // Лаборат. дело. - 1991. - № 10. - С. 9-13.
12. Щербаков В.Ю. Прегравидарная подготовка пациенток с привычным невынашиванием / В.Ю. Щербаков // Врачебная практика. - 2006. - № 2. - С. 84-86.

Резюме

Бічевська Р.Г., Германов В.Т. *Зміни неферментативної ланки антиоксидантного захисту у жінок з невиношуванням вагітності у ранній термін.*

Встановлено, що в обстежених жінок з невиношуванням вагітності у ранній термін має місце виражений дисбаланс у системі глутатіону: концентрація відновленого глутатіону суттєво знижена на тлі підвищення окисленої його фракції, що сприяло зменшенню коефіцієнту ВГ/ОГ. Також у пацієнок із звичним невиношуванням встановлено суттєве зниження концентрації у крові рівня вітамінів з антиоксидантною активністю у крові, що свідчить про значне зменшення антиоксидантного потенціалу організму жінок.

Ключові слова: невиношування, вагітність, система глутатіону, антиоксидантні вітаміни

Резюме

Бичевская Р. Г., Германов В. Т. *Изменения неферментативного звена антиоксидантной защиты у женщин с невынашиванием беременности в ранний срок.*

Установлено, что у обследованных женщин с невынашиванием беременности в ранний период имеет место выраженный дисбаланс в системе глутатиона: концентрация восстановленного глутатиона существенно снижена на фоне повышения окисленной его фракции, что способствовало уменьшению коэффициента ВГ/ОГ. Также у пациенток с привычным невынашиванием установлено значительное снижение концентрации в крови уровня витаминов с антиоксидантной активностью в крови, что свидетельствует о значительном уменьшении антиоксидантного потенциала организма женщин.

Ключевые слова: невынашивание, беременность, система глутатиона, антиоксидантные витамины.

Summary

Bichevskaya R. G., Hermanov V. T. *Changes of nonfermentative link of antioxidant defence for women with unmaturing of pregnancy in an early term.*

It is set that for the inspected women with unmaturing of pregnancy in an early period the expressed disbalance takes place in the system of glutathionum: the concentration of recovered glutathionum is substantially mionectic on a background the increase of oxidized his faction, that was instrumental in diminishing of coefficient of VG/OG. Also for patients with the usual unmaturing the considerable decline of concentration in blood of level of vitamins is setum with antioxidant activity in blood, that testifies to the considerable diminishing of antioxidant potential of organism of women.

Key words: unmaturing, pregnancy, system of glutathionum, antioxidant vitamins.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.В.Сіпрок