

## АКУШЕРСТВО ТА ГІНЕКОЛОГІЯ

Макарчук О.М.

## СТАН АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ ТА ВПЛИВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ НА ПОВЕРХНЕВУ ЦИТОАРХІТЕКТОНІКУ ЕРИТРОЦИТІВ ВАГІТНИХ З ГЕСТАЦІЙНОЮ АНЕМІЄЮ

Кафедра акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Івано-Франківської державної медичної академії

СТАН АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ ТА ВПЛИВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ НА ПОВЕРХНЕВУ ЦИТОАРХІТЕКТОНІКУ ЕРИТРОЦИТІВ ВАГІТНИХ З ГЕСТАЦІЙНОЮ АНЕМІЄЮ – Проведено вивчення показників перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у 76 вагітних з анемією різного ступеня тяжкості за рівнем в крові малонового діальдегіду та дієнових кон'югат, а також активності церулоплазміну та насиченості трансферину залізом. З них у 68 вагітних вивчено ультраструктурні зміни еритроцитів. Встановлено підвищення в два-три рази в дослідних групах продуктів перекисного окислення ліпідів, а також зміни кінетики еритроциту, які проявляються зниженням числа дискондних форм еритроцитів з паралельним підвищенням неперехідних та патологічних форм. Комплексна терапія гестаційної анемії, доповнена мембранопротекторними та антиоксидантними препаратами, сприяла нормалізації вказаних біохімічних порушень.

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА И ВЛИЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ НА ПОВЕРХНОСТНУЮ ЦИТОАРХИТЕКТонику ЭРИТРОЦИТОВ БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННОЙ АНЕМИЕЙ – Проведено изучение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у 76 беременных с анемией различной степени тяжести за уровнем в крови малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, а также активности церулоплазмينا и насыщения трансферрина железом. У 68 беременных изучено ультраструктурные изменения эритроцитов. Установлено повышение в два-три раза в исследуемых группах продуктов перекисного окисления липидов, а также изменение кинетики эритроцита, которые проявлялись снижением процента дискондных форм с параллельным повышением переходных и патологических форм эритроцитов. Комплексная терапия, дополненная мембранопротекторными и антиоксидантными препаратами, нормализует указанные нарушения.

ANTIOXYDANT PROTECTION AND INFLUENCE OF LIPID PEROXIDATION ON SURFACE ERYTHROCYTIC CYTOARCHITECTONICS IN PREGNANT WOMEN WITH GESTATIVE ANEMIA – We studied the indices of antioxidant protection (ceruloplasmin activity and saturation of transferrin by iron) and lipid peroxidation (malone dialdehyde and dienic conjugates) in 76 women with different level of pregnancy anemia. Among them in 68 women we studied the ultrastructural changes of erythrocytes. It was determined the increased level of lipid peroxidation products in two-three times as well as the changes of erytron kinetics to be manifested in decreased number of discoid forms of erythrocytes together with increased level of ultratransitive and pathologic forms. Complex therapy of gestative anemia of pregnancy together with membrane-protective and antioxydant drugs promotes the normalization of above-mentioned biochemical changes.

**Ключові слова:** анемія вагітних, антиоксидантний захист, перекисне окислення ліпідів, ультраструктурні зміни еритроцитів, антиоксиданти.

**Ключевые слова:** анемия беременных, антиоксидантная защита, перекисное окисление липидов, ультраструктурные изменения эритроцитов, антиоксиданты.

**Key words:** anemia of pregnancy, antioxidant protection, erythrocytic ultrastructural changes, lipid peroxidation, antioxidants.

**ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ І АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ** В акушерській практиці в останнє десятиліття відзначається неухильний ріст вагітних з гестаційною анемією [6,8]. Не викликає сумніву, що дане захворювання є одним з факторів ризику виникнення таких ускладнень, як фетоплацентарна недостатність, хронічна утробна гіпоксія та гіпотрофія плода, гнійно-запальні захворювання породіль та новонароджених тощо [6,7,8].

Наявна гіпоксія тканин при анемії вагітних супроводжується змінами кількісного і якісного складу еритроцитів та зниженням активності кисневого транспорту. Під впливом зовнішніх і внутрішніх факторів система еритроциту схильна

до саморегуляції і зміни своєї функції [3,4,5]. Вона тісно пов'язана з імунологічними процесами, які мають місце при даній патології [9]. Зміни здатності еритроцитарних мембран до деформації та набуття патологічних форм різко проявляються при змінах кислотно-лужної рівноваги, зниженні внутрішньоклітинного рН і при падінні кисневої ємності крові [3,4]. Компенсаторна реакція еритроцитів, яка проявляється збільшенням площі, об'єму і зміною форми при виконанні газотранспортної функції, призводить до змін структури і хімічного складу мембрани: зменшення шару ліпідів, вмісту води та порушенням проникності [1,3]. Зміни мембрани еритроцита сприяють збільшенню чутливості до гемолізу та запуску складного ланцюга дисемінованого внутрішньосудинного згортання [7]. Цитотоксичний вплив циркулюючих антитіл, імунних комплексів та гіперіндукція прозапальних цитокінів супроводжуються дисфункцією окислювально-відновних процесів та порушенням білково-синтезуючої функції гепатоцитів [10].

Метою даного дослідження було встановити зміни показників антиоксидантного захисту та вплив процесів перекисного окислення ліпідів на систему еритроциту у вагітних з гестаційною анемією та доповнити комплексне лікування даного ускладнення.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ** Нами проведено вивчення цитометричних показників та зміни гемограми у 76 вагітних з анеміями, з них у 16 – з легкою анемією, 34 – з середнім ступенем анемії та 26 – з тяжкою анемією, у 68 з них було вивчено ультраструктурні зміни еритроцитів. З анемією легкого ступеня було 18 вагітних, 26 – з анемією середнього ступеня тяжкості та 24 – з тяжкою анемією. Контрольну групу складало 50 практично здорових вагітних.

Стан системи перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за рівнем в крові малонового діальдегіду (МДА), а показники системи антиоксидантного захисту (АОЗ) – за активністю церулоплазміну та насиченістю трансферину залізом за методом Г.О. Бабенка [2].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Нами виявлено, що вміст продуктів перекисного окислення ліпідів – дієнових кон'югат – у вагітних з анемією підвищується в три рази, а малонового діальдегіду майже вдвічі порівняно з показниками контрольної групи, причому ці зміни знаходилися в прямій залежності від тяжкості анемії і могли бути однією з причин гіпоксичного стану матері і плода в зв'язку з ушкоджуючою їх дією на фосфоліпідні мембрани еритроцитів (таблиця 1).

Кількість перекисних сполук в сироватці крові цих вагітних збільшувалася ще більш стрімко, на що вказувало підвищення амплітуди швидкого спалаху, індукованого іонами двовалентного заліза хемілюмінесценції з  $56,83 \pm 1,92$  у.од. в контрольній групі, до  $158,80 \pm 8,94$  у.од. у вагітних з гестаційними анеміями.

Підвищення рівня ПОЛ у вагітних з гестаційними анеміями за даними реєстрації хемілюмінесценції знаходило підтвердження і в результатах спектрофотометричного визначення кінцевого продукту ПОЛ – малонового діальдегіду. Його кількість збільшувалася до  $5,426 \pm 0,129$  моль/л, порівняно з контрольною групою –  $3,240 \pm 0,141$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 1. Показники перекисного окислення ліпідів у вагітних з гестаційними анеміями

Показник	Контрольна група (n=50)	Вагітні з анеміями (n=76)
Світлосума спонтанного світіння (імп/с·10 <sup>2</sup> )	34,92±1,19	61,67±1,89*
Амплітуда швидкого спалаху (ум.од.)	56,83±1,92	158,88±8,94*
Кут підйому повільного спалаху (град)	0,188±0,006	0,235±0,027
Латентний період (сек)	420,30±13,64	452,90±20,41
Світлосума ініційованого світіння (імп/с·10 <sup>2</sup> )	54,06±2,31	75,92±3,35*
МДА, нмоль/мл	3,240±0,141	5,426±0,129*
Діснові кон'югати, Е/мл	0,69±0,02	2,76±0,38*

\* достовірні порівняно з показниками здорових вагітних.

Здатність ліпідів до окислення змінювалася незначно і статистично недостовірно (P>0,05), хоча у жінок з тяжкою анемією спостерігалася тенденція до зниження його показників (тангенс кута підйому повільного спалаху ініційованої хемілюмінесценції зростає з 0,188±0,006 в контрольній групі до 0,235±0,027 в дослідній).

Антиоксидантний захист організму був значно ослаблений, на що вказувало зростання світлосуми повільного спалаху, індукованого іонами двовалентного заліза надслабкого світіння – з 54,06±2,31·10<sup>2</sup> імп/с в контрольній групі до 75,92±3,35·10<sup>2</sup> імп/с у вагітних з анемією (p<0,001), однак

при легкому ступені анемії латентний період ініційованого світіння практично не змінювався, що свідчило про достатнє протистояння організму підвищенню процесів ПОЛ.

У вагітних з гестаційними анеміями відзначалось статистично достовірне (p<0,001) зростання насиченості трансферину залізом, яке мало зворотний корелятивний зв'язок з вмістом трансферину в крові, а активність церулоплазміну збільшувалась більше, ніж вдвічі (табл. 2). Поряд з цим, майже вдвічі знижувалася активність каталази, яка має пряме відношення до антиоксидантного захисту і найбільше відображає тяжкість патологічного стану.

Таблиця 2. Активність деяких металоферментів у плазмі вагітних з гестаційними анеміями в процесі гестації

Показник	Контрольна група (n=20)	Вагітні з гестаційними анеміями		
		28-32 тиждень гестації	36-38 тиждень гестації	2-3 доба після пологів
Трансферин, ум.од.	0,228±0,005	0,230±0,017*	0,260±0,012*	0,195±0,009*
Церулоплазмін, ум.од.	29,50±1,28	60,9±3,34*	54,2±3,20*	37,6±1,90*
Карбоангідраза, од.	1,240±0,049	0,720±0,056*	0,800±0,040*	1,080±0,048*
Каталаза, мг H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мл	18,89±0,46	6,24±0,44*	8,18±0,19*	9,96±0,40*

\* достовірні порівняно з показниками здорових вагітних.

Таким чином, хронічна тканинна гіпоксія, яка виникає на фоні залізодефіцитної анемії внаслідок порушення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові в організмі матері і плода, супроводжується зростанням продуктів ПОЛ. При легких формах гестаційної анемії спостерігається випереджаюче підвищення активності АОЗ, а в процесі поглиблення гіпоксичного стану прогресує зростання активності ПОЛ паралельно з пригніченням АОЗ.

При гестаційній анемії спостерігається порушення форми, поверхневої архітекτονіки і ультраструктури мембран еритроцитів. Підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів, гіперіндукція прозапальних цитокінів призводять до деструктивних змін мембрани еритроцитів з порушенням її еластичності та структури.

Еритроцити у вагітних контрольної і дослідної груп представлені двояковівгнутими дискоцитами з гладкою поверхнею, яка забезпечує обмін кисню між еритроцитами та тканинами. У жінок з фізіологічним перебігом вагітності в післяпологовому періоді спостерігається збільшення дискоїдних форм еритроцитів і зменшення перехідних з мнотинними виростами, куполоподібних або у вигляді тутової ягоди, що може бути наслідком пологового стресу і зв'язаної з ним гіпоксії в процесі пологів. Частіше деформовані клітини виявлялися у жінок дослідної групи і їх відсоток зростає залежно від тяжкості анемії та супровідної гіпоксії. При цьому відмічено збільшення товщини нормальних дискоцитів від 2,22±0,10 мкм до 2,40±0,12 мкм (p<0,05), відсоток перехідних форм еритроцитів при легкій анемії знижується на 16%, а при середній і тяжкій анемії зростає відповідно в 3-4 рази (P<0,05). Неперехідні форми у вигляді "спущеного м'яча", сфероцити та дегенеративно змінені клітини достовірно зростають при легкій анемії на 44%, та у 3-4 рази при

середньому та тяжкому ступені анемії (p<0,05), а відсоток патологічних форм зростає у 5,5 рази (P<0,05).

Зміна кількісного складу окремих популяцій залежить від кількості еритроцитів і їх морфологічної структури. Так, кількість еритроцитів і гематокриту у здорових вагітних відповідно становить 3,60±0,10·10<sup>12</sup>/л і 35,90±0,42%, а при тяжкій анемії зменшується до 2,49±0,16·10<sup>12</sup>/л і 29,0±1,24%.

При вивченні цитометричних показників відмічено збільшення середніх значень об'єму 82,4±2,3 мкм<sup>3</sup> і товщини 2,40±0,12 мкм проти 46,6±1,8 мкм<sup>3</sup> і 2,10±0,08 мкм у контрольній групі, а також зменшення діаметра 6,98±0,32 мкм проти 7,56±0,12 мкм у контрольній групі.

Наведені результати дозволяють стверджувати, що зниження антиоксидантного резерву у вагітних з гестаційними анеміями зумовлене недостатнім синтезом ферментів антиоксидантного захисту гепатоцитами внаслідок гіпоксичного і ендотоксичного їх ураження. Зрив антиоксидантного захисту зумовлює розвиток синдрому пероксидації та посилення ушкодження клітинних мембран гепатоцитів та еритроцитів, інактивіацію та трансформацію ферментних систем, нагромадження інертних продуктів полімеризації, порушення біосинтезу нуклеїнових кислот, пригнічення поділу клітин, що, в свою чергу, впливає на стан окисно-відновних процесів з розвитком гіпоксії в різних органах та системах організму матері і плода та створення передумов для синтезу автоантитіл та запуску автоімуніагресивних механізмів [1]. Висока активність процесів перекисного окислення ліпідів призводить до надмірної активації клітин-учасниць адгезивного процесу, продукції ними значної кількості різноманітних медіаторів запалення – цитокінів, продуктів метаболізму арахідонової кислоти, літичних ферментів тощо [1,9]. Такий каскад біологічних та біохімічних реакцій набуває

характеру "хибного" кола, руйнування зв'язків якого є важливим фактором корекції імунних порушень у вагітних з гестаційною анемією.

Враховуючи вищенаведене, нами в комплекс загальноприйнятій терапії було включено препарат ліпін, який вводили внутрішньовенно 10 мг/кг маси тіла в 50-100 мл ізотонічного розчину хлористого натрію щоденно протягом 3-5 днів, та внутрішньом'язові ін'єкції Coenzymе compositum по 2,2 мл через 2-3 доби 5-10 разів. Ліпін – це природний фосфатидилхолін, який добре розчиняється в воді і в сольових розчинах з утворенням ліпосом і володіє вираженим мембранопротекторним, імуномодулюючим та антиоксидантним ефектом. Доцільність застосування Coenzymе compositum (Neel) визначається властивостями і поєднанням 26 компонентів, які входять до його складу, а саме 5-ти вітамінів (С, В1, В2, В6, РР), 9-ти проміжних каталізаторів циклу Кребса, 2-х коферментів та ряду компонентів мінерального, рослинного походження, які в комплексі розглядаються як "антигіпоксичний вітамін", що відновлює функцію клітин шляхом розблокування мультиферментних систем та одночасної активації клітинного дихання.

Після 10-14-денного лікування у вагітних, які отримували в комплексі з загальноприйнятим лікуванням мембранопротекторні та імуномодулюючі препарати, покращувалися гематологічні показники, зокрема збільшувався вміст гемоглобіну та нормалізувався кольоровий показник і кількість еритроцитів, зникли ознаки загальної слабості, блідість шкірних покривів, ламкість нігтьових пластинок та інші прояви анемії. Відмічено деяке зниження вмісту сироваткового заліза порівняно з вихідним рівнем, що пояснюється його використанням на потреби посиленого еритропоєзу. Відмічається позитивний вплив на активність антиоксидантних систем та нормалізацію показників перекисного окислення ліпідів та системи еритроциту.

**ВИСНОВКИ** 1. У вагітних з залізодефіцитною анемією легкого ступеня спостерігалось адекватне підвищення активності антиоксидантного захисту, а при поглибленні гіпоксичного стану прогресує зростання продуктів перекисного окислення ліпідів поряд з інгібуванням активності АОЗ, що проявлялось підвищенням вмісту МДА та дієнових кон'югат, зниженням насичення трансферину залізом та

зростанням активності церулоплазміну з паралельним зниженням активності карбоангідрази і каталази.

2. У вагітних з гестаційною анемією мають місце суттєві зміни кінетики еритроциту, що виражаються в продукції кістковим мозком неповноцінних еритроцитів зі зміненими функціональними та морфологічними властивостями.

3. Доповнення загальноприйнятого лікування мембранопротекторними та антиоксидантними препаратами (ліпін та Coenzymе compositum) сприяє покращенню та нормалізації біохімічних та еритроцитеничних порушень.

Перспективним є подальше вивчення впливу процесів вільнорадикального окислення через порушення білковосинтезуючої здатності печінки на розвиток імунної дисфункції та автоімунної агресії при гестаційних ускладненнях.

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданти и антигипоксанти в акушерстве. – С.б., 2001. – 399 с.
2. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях. – К.: Здоров'я, 1968. – 137 с.
3. Знаменська Т.К., Жданович О.І., Осинська Л.Ф., Засць С.М. Стан перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи захисту та клітинних мембран у новонароджених від матерів з екстрагенітальною патологією // Перинатологія та педіатрія. – 2001. – №4. – С.27-28.
4. Овчар Т.Т. Система еритроциту у вагітних с преєкламписей і анемією // Зб. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Абрис, 2000. – С.80-82.
5. Осташко В.Ф. Изменение свойств мембран эритроцитов крови беременных при фетоплацентарной недостаточности, развившейся на фоне анемии // Актуальные вопросы репродуктологии и криомедицины: Сб. науч. трудов. – Харьков, 1998. – С.41-45.
6. Проценко О.О., Мазорчук Б.Ф. Аліментарні та соціальні аспекти росту частоти залізодефіцитної анемії серед вагітних // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 4. – С.199-201.
7. Сенчук А.Я., Венцовский Б.М., Гужевская И.В. и др. Влияние степени тяжести и длительности течения анемии беременных на состояние системы свертывания крови // Актуальные проблемы медицины и биологии. – Киев, 1993. – Т. 1. – С. 239-247.
8. Тимошенко Л.В., Халед Абдель-Фаттах Аль-Хрейсат. Особливості перебігу вагітності при залізодефіцитній анемії (Огляд літератури) // ПАГ. – 1993. – №2. – С.36-38.
9. Футорний С.М. Стан імунної системи і особливості морфології периферичної крові при залізодефіцитній анемії вагітних: Автореф... дис. канд. мед. наук. – Вінниця, 1999. – 21 с.
10. Morales A. Tumor necrosis factor is an inflammatory cytokine that causes cell injury by generation of oxidative stress // J. Biolog. Chemistry. – 1997. – Vol.272 (48). – P. 30371-30379.

Хміль С.В., Маланчин І.М.

## КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського

КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ – Преєклампися – одна із найбільш частих причин порушення фетоплацентарного комплексу. Для його корекції ми застосовували актовегін, системні ензимні препарати, комплекс вітамінів. Обстежували 68 вагітних з преєкламписєю, 36 із них отримували комплексну терапію ФПН. Відмічається позитивний вплив на стан внутрішньоутробного плода і фетоплацентарного комплексу.

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ – Преєклампися – одна из наиболее частых причин нарушения фетоплацентарного комплекса. Для его коррекции мы применяли актовегин, системные энзимные препараты, комплекс витаминов. Обследовали 68 беременных с преєкламписей, 36 из них получали комплексную терапию ФПН. Отмечается положительное влияние на состояние внутриутробного плода и фетоплацентарного комплекса.

COMPLEX TREATMENT OF FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA – Preeclampsia is one of the most frequent causes of disturbances of fetoplacental complex. We suggest a possible beneficial role of actovegin, system enzyme preparations, vitamins in the therapy of such disease. We observed 68 pregnant women with preeclampsia. 36 patients received complex therapy. Complex treatment of fetoplacental insufficiency in pregnant women with preeclampsia provides positive dynamic of the fetoplacental status.

**Ключові слова:** фетоплацентарна недостатність, актовегін, системні ензимні препарати, преєклампися.

**Ключевые слова:** фетоплацентарная недостаточность, актовегин, системные энзимные препараты, преєклампися.

**Key words:** fetoplacental insufficiency, actovegin, system enzyme preparations, preeclampsia.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ І АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проблема фетоплацентарної недостатності (ФПН) залишається однією з найактуальніших в акушерстві. Вона реєструється у 10,2-16,8% вагітних. Преєклампися вагітних збільшує ризик патологічного перебігу вагітності з формуванням хронічної функціональної недостатності фетоплацентарного комплексу [1]. Характерні для гестозу судинні порушення призводять до погіршення забезпечення киснем і іншими метаболітами тканин матері і плода. ФПН тісно пов'язана з порушенням мікроциркуляції в системі мати-плацента-плід і може характеризуватися недостатністю інвазії позаворсинчастого цитотрофобласту в спіральні