

УДК 618.514.8-039.11:618.39-02:[577.115.4:577.121.7]]-07(045)

## СИСТЕМНАЯ АКТИВАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ КАК ФАКТОР РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ОТХОЖДЕНИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД И УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

<sup>1</sup>Дятлова Л.И., <sup>1</sup>Михайлов А.В., <sup>2</sup>Чеснокова Н.П., <sup>2</sup>Понукалина Е.В., <sup>2</sup>Глухова Т.Н.

<sup>1</sup>ГУЗ «Перинатальный центр Саратовской области»;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: gluchova05@mail.ru

Проведен анализ состояния процессов липопероксидации и оксидативного статуса у 20 беременных с преждевременным излитием околоплодных вод (в сроки гестации 22–34 недели), находившихся на стационарном обследовании и лечении в отделении патологии беременности Перинатального центра Саратовской области в 2012 г. В задачи данного исследования входила сравнительная оценка содержания в крови и околоплодных водах обследованных беременных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), а также количественное определение перекисей (OxyStat). Выявлена закономерность одновременного возрастания суммарного показателя OxyStat крови и околоплодных вод, а также увеличение содержания в крови и околоплодных водах промежуточных продуктов липопероксидации: диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Последнее свидетельствует о важной роли локальной и системной активации свободнорадикальной дестабилизации биомембран в патогенезе родового излития околоплодных вод.

**Ключевые слова:** липопероксидация, беременность, преждевременные роды, околоплодные воды

## SYSTEMIC ACTIVATION OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES AS A RISK FACTOR FOR PREMATURE RUPTURE OF AMNIOTIC MEMBRANES AND THE THREAT OF MISCARRIAGE

<sup>1</sup>Dyatlova L.I., <sup>1</sup>Mikhaylov A.V., <sup>2</sup>Chesnokova N.P., <sup>2</sup>Ponukalina E.V., <sup>2</sup>Glukhova T.N.

<sup>1</sup>The Perinatal Center of Saratovskaya Oblast;

<sup>2</sup>Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovskii, Saratov, e-mail: gluchova05@mail.ru

The analysis of lipid peroxidation and oxidative status in 20 pregnant women with premature rupture of membranes (a gestation period of 22–34 weeks) who were hospitalized examined and treated at the Department of Pathology of pregnancy Perinatal Center of the Saratov Region in 2012. The objectives of this study included a comparative assessment of the content in the blood and amniotic fluid of pregnant examined lipid peroxidation products – diene conjugates (DC) and malondialdehyde (MDA) and the quantitative determination of peroxides (OxyStat). The regularity at the same time increasing the total index OxyStat blood and amniotic fluid, as well as an increase in blood and amniotic fluid of intermediate products of lipid peroxidation: diene conjugates and MDA. The latter indicates the important role of local and systemic activation of free radical destabilization of membranes in the pathogenesis of prenatal rupture of membranes.

**Keywords:** lipid peroxidation, pregnancy, preterm delivery, premature rupture of amniotic membranes

Преждевременное прерывание беременности является одной из актуальных проблем акушерства и гинекологии. До настоящего времени нет единой классификационной характеристики этиологических факторов указанной патологии. Среди различных этиологических причин невынашивания беременности особого внимания заслуживают урогенитальные инфекции беременных. Заболеваемость урогенитального тракта женщин обусловлена, как правило, бактериально-вирусными ассоциациями и значительно реже – моноинфекцией [4, 5, 7, 8]. Другими важными патогенетическими факторами преждевременных родов являются развитие дискоординации сократительной способности матки в связи с нарушением нейроэндокринных влияний на миометрий, истмико-цервикальная недостаточность, хромосомные и генные мутации у плода [7].

Существенная роль в инициации преждевременных родов принадлежит экстрагенитальной патологии, в частности, сопутствующей железодефицитной анемии, гипертонической болезни, хроническим заболеваниям почек, эндокринопатиям.

Следует отметить, что в 50–60% наблюдений манифестирующим признаком угрозы прерывания беременности является родовое излитие околоплодных вод [1, 6, 9].

Несмотря на чрезвычайную гетерогенность пусковых механизмов развития преждевременных родов на фоне раннего отхождения околоплодных вод, следует отметить, что эфферентным звеном реализации действия патогенных факторов инфекционно-аллергической, бактериально-токсической, травматической, гипоксемической природы на органном и клеточном уровнях является интенсификация свободно-радикальной дестабилизации

биомембран клеток [2]. Свободные радикалы, как известно, являются нормальными компонентами метаболических процессов в клетках, образуются в ходе окислительно-восстановительных реакций в митохондриях, эндоплазматической сети, а также в процессе фагоцитоза. Свободные радикалы образуются также в системах, содержащих катионы переменной валентности, а также в процессе аутоокислений катехоламинов, тиолов, гидрохинонов. Последнее указывает на возможность чрезмерного образования свободных радикалов при самых разнообразных типовых патологических процессах и состояниях, осложняющих течение беременности.

До настоящего момента нет единой точки зрения относительно патогенеза преждевременного дородового излития околоплодных вод, в том числе не установлены значение свободнорадикальных механизмов в деструкции околоплодных оболочек при указанной патологии беременности.

**Целью настоящего исследования** явилось установление патогенетической значимости активации процессов липопероксидации в несостоятельности околоплодных оболочек и раннем излитии околоплодных вод у беременных в сроки гестации, составляющие 22–34 недели.

#### Материал и методы исследования

Под наблюдением было 20 пациенток, находившихся на обследовании и лечении в отделении патологии беременности Перинатального центра Саратовской области, беременность у которых осложнилась преждевременным отхождением околоплодных вод при сроке гестации 22–34 недели. Контрольную груп-

пу составили 20 женщин с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации. Для оценки общесоматического и акушерского статуса беременных были использованы традиционные методы клинко-лабораторного обследования, а также ультразвуковое исследование с доплерометрией кровотока в системе «мать-плацента-плод».

В задачи данного исследования входила сравнительная оценка содержания в крови и околоплодных водах беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод (22–34 недели гестации) продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), а также количественное суммарное определение перекисей (OxyStat).

Определение ДК основывалось на установлении содержания первичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови по поглощению липидным экстрактом монохроматического светового потока в ультрафиолетовой области спектра (233 нм) [3]. Определение малонового диальдегида основано на образовании окрашенного комплекса при взаимодействии МДА с тиобарбитуровой кислотой [10]. Количественное определение перекисей (OxyStat) проводилось на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» (2008 г. выпуска, фирмы «Meredith Diagnostics» с использованием реактивов фирмы «Bender Medsystems»).

Математическую обработку полученных результатов проводили методом параметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы «Statistica 6.0»

#### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенных нами исследований позволили обнаружить резкое возрастание уровня диеновых конъюгатов в околоплодных водах у беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод.

**Таблица 1**

Показатели OxyStat и содержания продуктов липопероксидации в околоплодных водах у беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод

Исследуемые показатели	Группа контроля (пациентки с физиологически протекающей беременностью)		Основная группа (беременные с дородовым излитием околоплодных вод при сроке 22–34 недели гестации)		
	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	<i>P</i>
ДК, мкм/л	20	34,8 ± 2,91	20	56,4 ± 4,62	< 0,001
МДА, мкмоль/л	20	5,9 ± 0,45	20	8,2 ± 0,77	< 0,02
Показатели OxyStat, мкмоль/л	20	458,3 ± 40,78	20	763,3 ± 61,50	< 0,01

**П р и м е ч а н и е.** *P* рассчитано по отношению к показателям группы пациенток с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

Одновременно имело место возрастание уровня малонового диальдегида и суммарного количества перекисей (OxyStat) в околоплодных водах (табл. 1). Касаясь механизмов выявленного нами увеличения уровня продуктов липопероксидации в околоплодных водах, следует отметить инициирую-

щую роль активных форм кислорода (супероксидного анион-радикала, гидроксильного радикала, перекиси водорода) в свободнорадикальной дестабилизации биомембран клеток фетоплацентарного комплекса.

Как известно, активные формы кислорода вступают во взаимодействие с полинена-

сыщенными жирными кислотами (ПНЖК) биологических мембран клеток (линолевой, линоленовой, арахидоновой – важнейшими компонентами фосфолипидов биомембран). Отрыв атома водорода от молекулы ПНЖК в  $\alpha$ -положении по отношению к двойной связи приводит к образованию перекисных радикалов, при дальнейшей окислительной модификации образуются высокотоксичные продукты – альдегиды, кетоны, спирты. Последние вызывают необратимую деграцию клеток, межклеточного вещества фетоплацентарного комплекса и околоплодных оболочек [2].

Таким образом, избыточное образование гидроперекисей липидов, а также промежуточных продуктов липопероксидации при раннем излитии околоплодных вод в сроки гестации, составляющие 22–34 недели, безусловно, является одним из патогенетических факторов истончения околоплодных оболочек, их несостоятельности, снижения резистентности к действию биохимических и физических факторов.

Далее представлялось целесообразным выяснить, возникает ли локальная активация процессов липопероксидации в системе «мать-плацента-плод», или раннее дородовое излитие околоплодных вод про-

исходит на фоне системной активации процессов свободнорадикального окисления.

Для частичного решения этого вопроса проведена сравнительная оценка тех же показателей состояния процессов липопероксидации (ДК, МДА и OxyStat) в венозной крови беременных с указанным осложнением гестационного периода в аналогичные сроки развития патологии.

Как показали результаты проведенных нами исследований, преждевременное излитие околоплодных вод формируется на фоне системной активации процессов липопероксидации, о чем свидетельствовало возрастание содержания в крови всех исследуемых показателей (ДК, МДА и OxyStat) (табл. 2).

Возрастание уровня токсических продуктов липопероксидации в крови беременных при раннем дородовом излитии околоплодных вод, безусловно, является одним из патогенетических факторов свободнорадикальной модификации липидных и белковых компонентов крови, деградации биомембран клеток крови, эндотелиальной дисфункции, нарушений коагуляционного потенциала крови, закономерно сопутствующих невынашиванию беременности различной этиологии.

**Таблица 2**

Показатели OxyStat и содержания продуктов липопероксидации в крови у беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод

Исследуемые показатели	Группа контроля (пациентки с физиологически протекающей беременностью)		Основная группа (беременные с дородовым излитием околоплодных вод при сроке 22–34 недели гестации)		
	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>m</i>	<i>P</i>
ДК, мкм/л	20	16,9 ± 1,44	20	29,3 ± 2,26	< 0,001
МДА, мкмоль/л	20	4,1 ± 0,40	20	6,8 ± 0,61	< 0,001
Показатели OxyStat, мкмоль/л	20	146,8 ± 15,14	20	618,6 ± 52,20	< 0,001

Примечание. *P* рассчитано по отношению к показателям группы пациенток с физиологически протекающей беременностью в аналогичные сроки гестации.

### Выводы

1. Активация процессов липопероксидации является универсальным типовым патологическим процессом, не зависящим от этиологических факторов и пусковых механизмов развития патологии гестационного периода.

2. Одним из патогенетических факторов несостоятельности околоплодных оболочек и преждевременного отхождения околоплодных вод является активация процессов свободнорадикальной дестабилизации биомембран, сопровождающаяся чрезмерным увеличением содержания в околоплодных водах перекисных соединений, а также ма-

лонового диальдегида и диеновых конъюгатов с выраженным универсальным цитопатогенным действием.

3. Активация процессов липопероксидации у беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод носит системный характер, о чем свидетельствует резкое увеличение содержания в крови беременных перекисных соединений и промежуточных продуктов липопероксидации.

4. Обнаружена прямая значительная корреляция между увеличением содержания в крови и в околоплодных водах продуктов липопероксидации – ДК и МДА при раннем дородовом излитии околоплодных

вод, что свидетельствует о целесообразности мониторинга содержания в крови указанных показателей как факторов риска угрозы прерывания беременности.

### Список литературы

1. Абдуллаева Н.А. Цитокиновый дисбаланс в механизмах развития преждевременного излития околоплодных вод // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 2. – С. 23–26.
2. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний / Н.П. Чеснокова, Т.А. Невважай, В.В. Моррисон и др. / под ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, М.Ю. Ледванова. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2012. – С. 114–162.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–35.
4. Долгушина Н.В. Роль цитокинов в патологии беременности у больных с вирусными инфекциями // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 1 (приложение 1). – С. 96–98.
5. Инфекционный процесс / под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова. – М.: Академия Естествознания. – 2006. – 434 с.
6. Максимович О.Н. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 2006. – № 3(49). – С. 207–212.
7. Патофизиологические и клинические аспекты актуальных проблем акушерства гинекологии / под ред. Н.П. Чесноковой, А.В. Михайлова. – Изд-во СГМУ, 2003. – 511 с.
8. Роль уреоплазменной инфекции в патогенезе преждевременного разрыва околоплодных оболочек и преждевременных родов / А.Х. Асади Мобарахан, П.В. Козлов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т.2. – № 2. – С. 33–36.
9. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2005. – 304 с.
10. Суплонов С.Н., Баркова Э.Н. Суточные и сезонные ритмы перекисей липидов и активности супероксиддисмутазы в эритроцитах у жителей средних широт и крайнего севера // Лаб. Дело. – 1986. – № 8. – С. 459–463.

### References

1. Abdullaeva N.A. Citokinovyj disbalans v mehanizmah razvitiya prezhdevremennogo izlitiya okoloploдных вод (Cytokine imbalance in the mechanisms of premature rupture of membranes). Fundamental research, 2011, no. 2, pp. 23–26.
2. Aktivacija lipoperoksidacii kak vedushhij patogeneticheskij faktor razvitiya tipovyh patologicheskikh processov i zabolevanij (Activation of lipid peroxidation as a leading pathogenetic factor in the development of typical pathological processes and disease) / Chesnokova N.P., Nevvazhay T.A., Morrison V.V., Morozova O.L., Ostrovskiy N.V., Polutova N.V. / ed.V.M. Pop-

kov, N.P. Chesnokova, M.YU. Ledvanov – Saratov, Publishing of Saratovskii Gos.Univ., 2012, 320 p.

3. Gavrilov V.B., Mishkorudnaja M.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie sodержanija gidroperekisej lipidov v plazme krovi (The spectrophotometric determination of lipid hydroperoxide in plasma). Laboratory work, 1983, no. 3, pp. 33–35.

4. Dolgushina N.V. Rol' citokinov v patologii beremennosti u bol'nyh s virusnymi infekcijami (Role of cytokines in the pathology of pregnancy in patients with viral infections). Russian Journal of Allergy, 2008, no. 1, pp. 96–98.

5. Chesnokova N.P., Mikhaylov A.V., Ponukalina E.V., Brill G.E., Morrison V.V., Nevvazhay T.A., Dtrsudskiy S.O., Morozova O.L. Infekcionnyj process (The infectious process) / ed.N.P. Chesnokova, A.V. Mikhaylov. Moscow, Publishing house «The Academy of Natural History», 2006, 434 p.

6. Maksimovich O.N. Dorodovoe izlittie okoloploдных vod: prichiny, diagnostika, vedenie be-remennosti i rodov (Prenatal rupture of membranes: causes, diagnosis, management of pregnancy and childbirth) Bull. ESSC SB Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk, 2006, no. 3(49), pp. 207–212.

7. Patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty aktual'nyh problem akusherstva i ginekologii (Pathophysiological and clinical aspects of urgent problems of Obstetrics and Gynecology) / Chesnokova N.P., Mikhaylov A.V., Ponukalina E.V., Afanaseva G.A., Glukhova T.N., Morrison V.V., Nevvazhay T.A./ed.N.P. Chesnokova, A.V. Mikhaylov. Saratov, Publishing of Saratovskii Gos. Univ., 2003, 511 p.

8. Rol' ureaplazmennoj infekcii v patogeneze prezhdevremennogo razryva okoloploдных obolochek i prezhdevremennyh rodov (The role of ureaplasma infection in the pathogenesis of premature rupture of membranes and preterm delivery). Asadi Mobarahan A.H., Kozlov P.V. Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology, 2003, Vol. 2( 2), pp. 33–36.

9. Sidelnikova V.M. Privychnaja poterja beremennosti (Habitual pregnancy loss). – Moscow, Publishing house «Triada-X», 2005, 304.

10. Suplonov S.N., Barkova Je.N. Sutochnye i sezonnye ritmy perekisej lipidov i aktivnosti superoksidismutazy v jericitah u zhitelej srednih shirot i krajnego severa (Daily and seasonal rhythms of lipid peroxides and superoxide dismutase activity in erythrocytes the inhabitants of middle latitudes and the Far North) Laboratory work, 1986, no. 8, pp. 459–463.

### Рецензенты:

Рогожина И.Е., д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК ППС, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов;

Афанасьева Г.А., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии им. А.А. Богомольца, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 04.07.2013.