УДК 577.115:618.2/616-053.7

СОСТОЯНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОГО РЕДОКС-СТАТУСА ОРГАНИЗМА ПРИ УМЕРЕННОМ УПОТРЕБЛЕНИИ БЕРЕМЕННЫМИ СЛАБЫХ АЛКОГОЛЬНЫХ НАПИТКОВ

[1]Колесникова Л.И., [2]Протопопова Н.В., [3]Марянян А.Ю., [1]Власов Б.Я.

[1]ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Российской академии медицинских наук, e-mail: iphr@sbamstr.irk.ru;

[2]Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, e-mail: igiuvpress@yandex.ru;

[3]Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск

В исследовании наблюдалось 130 беременных женщин, 68 из которых в течение гестации периодически принимали слабые алкогольные напитки (пиво, сухие вина, шампанское) в объеме не более 3 доз (около 1050 мл). Исследование плазмы крови на 3–4 день после естественных родов показало, что у женщин, потреблявших во время беременности алкогольные напитки, в отличие от контрольных отмечалось резкое повышение метаболита перекисного окисления липидов, который нарушает структуру и функцию многих естественных компонентов клеток и участвует в формировании феномена эндогенной интоксикации. На фоне активации явления липопероксидации было установлено, что в плазме крови наблюдается снижение уровня общей антиоксидантной защиты и витамина А, который обладает прогормональными свойствами и косвенно регулирует морфогенетический потенциал плода. В цельной крови отмечалось также снижение активности антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы и концентрации восстановленной формы глутатиона. Сопоставление активности липопероксидации липидов и антиоксидантной защиты позволяет сделать вывод о наличии у пьющих женщин выраженного окислительного стресса, который прямо или опосредованно может негативно влиять на развитие плода и ребенка.

Ключевые слова: беременность, алкогольные напитки, система липопероксидации – антиоксидантной защиты, окислительный стресс, редокс-система матери, плода и ребенка

STATE OF THE INTEGRAL REDOX STATUS OF THE BODY IN MODERATION PREGNANCY WEAK FOR ALCOHOLIC BEVERAGES

[1]Kolesnikova L.I., [2]Protopopova N.V., [3]Maryanyan A.Y., [1]Vlasov B.Y.

[1]Scientific center of problems of family health and human reproduction of Russian Academy of medical sciences, laboratory of physiology and pathology of the endocrine system, Irkutsk, e-mail: iphr@sbamstr.irk.ru;

[2]Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, e-mail: igiuvpress@yandex.ru;

[3]Irkutsky State Medical University, Irkutsk

The study observed 130 pregnant women, 68 of them during gestation periodically took weak alcoholic beverages (beer, dry wine, champagne) in the amount of no more than 3 doses (about 1050 ml). Investigation of plasma 3–4 days after vaginal delivery showed that women potreblyavschih during pregnancy alcoholic drinks, unlike the control there was a sharp increase in the metabolite of lipid peroxidation, which gives the structure and function of many natural components of cells and is involved in the formation of the phenomenon endogenous intoxication. On the background of the activation of lipid peroxidation phenomena, it was found that the decrease in blood plasma levels of total antioxidant protection and vitamin A, which has progormonalnymi properties and indirectly regulates the morphogenetic potential of the fetus. In whole blood was also observed decrease in activity of the antioxidant enzyme superoxide dismutase and the concentration of reduced glutathione. A comparison of the activity of lipid peroxidation and antioxidant protection leads to the conclusion about the presence of women drinkers expressed oxidative stress, which may directly or indirectly adversely affect the development of the fetus and child.

Keywords: pregnancy, alcohol, the system of lipid peroxidation-antioxidant defenses, oxidative stress, redox system maternal, fetal and child

Хорошо известно, что этиловый спирт и его метаболиты даже в низкой концентрации негативно влияют на организм эмбриона и плода [1], причем даже возникновение фетального алкогольного синдрома (ФАС) интерпретируется как последствие прямого химического воздействия этого токсиканта на структуры рождающегося человека. Вместе с тем исходное состояние метаболических систем матери часто упрощенно рассматривается как индифферентный фон, на котором происходит формирование разнообразных пороков развития и который *a priori* мало изменяется при употреблении незначительных количеств алкоголя [1].

Исходя из концепции активной роли материнского организма в развитии плода, можно предположить, что даже незначительное количество алкоголя, принятое женщиной во время беременности может оставить в ее организме стойкий след в виде неспецифических биохимических процес-

сов, которые через плацентарный кровоток могут оказать альтерирующее действие на ключевые структуры будущего человека.

В последние несколько десятилетий внимание не только специалистов в области теоретической медицины, но и практиков сфокусировано на исследовании роли системы липопероксидации – антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ), с которой тесно связаны не только представления о нарушении редокс-статуса целостного организма, но и генерация многочисленных биологически активных соединений, играющие эссенциальную роль в метаболизме [10, 13].

В связи с вышеизложенным целью нашей работы явилось исследование концентрации компонентов системы ПОЛ-АОЗ у беременных, умеренно употреблявших алкогольные напитки низкой крепости (пиво, сухие вина, шампанское).

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовало 130 беременных женщин среднего возраста 25 ± 5,6 лет, которые наблюдались на базе областного перинатального центра г. Иркутска. Для оценки количества и качества потребляемых 68 женщинами спиртных напитков (основная группа) с их информированного согласия проводили анонимное анкетирование. Анкетирование показало, что средний уровень потребления спиртных напитков за время беременности не превышал трех доз в форме пива, сухих вин и шампанского (около 1050 мл). Контрольная группа была сформирована из 62 женщин, которые ни разу в течение всей беременности не употребляли спиртные напитки. Проведение данного исследования одобрено этическими комитетами Иркутского государственного медицинского университета и НЦ ПЗС и РЧ СО РАМН.

После естественного родоразрешения на 3–4 день у рожениц натощак брали кровь и получали плазму, в которой определяли показатели системы ПОЛ-АОЗ по технологии, успешно используемой в Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦПЗ и РЧ) СО РАМН [3].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью ППП Statistica 6.1 StatSoft Inc., USA (правообладатель лицензии – ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН), причем разность средних считалась статистически значимой при $P \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как можно видеть из результатов табл. 1, исходный уровень показателя Дв.св. (двойные связи), характеризующий степень ненасыщенности плазмы крови изолированными двойными, у обеих групп практически одинаков ($P > 0,05$), однако в процессе ПОЛ параметр, отражающий появление сопряженных двойных связей (диеновые коньюгаты, ДК) статистически значимо снижается у женщин основной группы. Однако, если проанализировать появление сопряженных связей в процессе неферментативного окисления жирных кислот у этих двух групп беременных, то эта разность будет частично нивелирована и будет иметь обратную величину. Действительно, при расчете сопряженных связей в этих группах окажется, что эта разница незначительна (3,28 – 2,32 = 0,94 и 3,04 – 1,93 = 1,11) и имеет противоположный знак. Другими словами, будет не совсем точным говорить об изменении скорости липопероксидации липидов на первом этапе ПОЛ.

С другой стороны, при рассмотрении концентрации ТБК-АП (соединений, образующихся при взаимодействии с тиобарбитуровой кислотой) необходимо отметить, что концентрация этого соединения в плазме крови у беременных, потреблявших спиртные напитки, выше на 60,4% аналогичной величины для непьющих женщин ($P < 0,05$). Следует отметить, что ТБК-АП представляет собой группу разнородных веществ [6], содержащих альдегидную или карбонильную группу (карбонильные соединения). Интересно подчеркнуть весьма важный факт, касающийся образования ТБК-АП при ПОЛ: согласно современным данным, эти соединения обеспечивают то многофакторное явление, которое определяется как эндогенная интоксикация и которое совместно с накоплением среднемолекулярных пептидов отягощает течение нозологических форм, вызвавших появление этих токсикантов [9].

Несмотря на то, что в нашем исследовании было установлено повышение только одного показателя ПОЛ, это является достаточным критерием для заключения об активации этого многоступенчатого свободнорадикального механизма [8], тем более что разнообразные продукты пероксидации липидов, в которые входят ТБК-АП, обладают многосторонним повреждающим эффектом на многие биополимеры и клеточные структуры [7].

На фоне активации ПОЛ у женщин основной группы отмечается и снижение уровня общей антиокислительной защиты на 26,7% от контроля, что усугубляет формирование антиоксидантной защиты со сдвигом интегрального метаболизма клетки в сторону оксидативного стресса (таблица).

При таком состоянии системы ПОЛ-АОЗ в исследуемой группе женщин, потреблявших алкоголь в период гестации, негативное действие может оказать и снижение на 28,2% концентрации витамина А. В данном случае снижение концентрации ретинола может быть обусловлено не только его антиоксидантным эффектом (который не всеми исследователями признается), но и тем

фактом, что он является прогормоном, при окислении превращаясь в истинный гормон ретиновую кислоту, участвуя таким образом в регуляции экспрессии генов [4, 12]. Весьма интересно в плане тематики нашей статьи, что ретиноевая кислота оказывает морфогенетическое действие, а ее дефицит может приводить к порокам развития плода.

Концентрация компонентов ПОЛ-АОЗ и биоэлементов в плазме крови умеренно пьющих беременных в течение всего периода гестации, M ± σ

Показатели*	Контроль	Основная группа	P < 0,05
Дв.св., усл. ед.	3,28 ± 1,05	3,04 ± 0,97	
ДК, мкмоль/л	2,32 ± 0,85	1,93 ± 0,87	P(T)
ТБК-АП, мкмоль/л	0,86 ± 0,37	1,38 ± 0,78	P(T)**, P(F)***
АОА, усл. ед.	10,86 ± 3,24	7,96 ± 2,58	P(T)
Вит. Е, мкмоль/л	6,71 ± 1,57	6,44 ± 2,76	P(F)
Вит. А, мкмоль/л	0,85 ± 0,29	0,61 ± 0,25	P(T)
СОД, усл. ед.	1,74 ± 0,11	1,67 ± 0,18	P(T), P(F)
GSH, ммоль/л	2,11 ± 0,39	1,98 ± 0,32	P(T)
GSSG, ммоль/л	1,81 ± 0,39	1,86 ± 0,47	

Примечания: * – сокращения: Дв.св. (двойные связи); ДК (диеновые конъюгаты); ТБК-АП (соединения, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой); АОА (общая антиокислительная активность, СОД (супероксиддисмутаза); GSH и GSSG (соответственно восстановленный и окисленный глутатионы). **и*** – статистическая значимость соответственно по Стьюденту и Манну – Уитни.

При рассмотрении результатов, представленных в таблице, важно отметить, что в основной группе отмечается снижение концентрации, по сравнению с контролем, важнейшего клеточного метаболита восстановленного глутатиона (GSH) (на 6,2%, P < 0,05), в то время как содержание окисленной формы этого трипептида (GSSG) не меняется. Учитывая тот факт, что восстановленная форма глутатиона участвует не только в нейтрализации оксидантов, но и в процессах транспорта веществ через мембраны, оказывает антитоксический эффект и др. [5, 11], снижение его концентрации у женщин, потреблявших спиртные напитки, без сомнения является негативным фактором.

Настораживает при анализе редокс-статуса и снижение у пьющих женщин активности одного из важнейших ферментов окислительно-восстановительного метаболизма, такого как супероксидаза (СОД). Известно, что даже небольшое снижение активности СОД является важным сигналом о сдвиге метаболизма в сторону превалирования прооксидантных процессов, поскольку из-за высокого содержания фермента в эритроцитах его активность при воздействиях умеренной силы практически не изменяется [2].

Таким образом, анализируя в настоящем сообщении результаты, можно сделать закономерный вывод о том, что потребление даже незначительного количества слабых спиртных напитков во время беременности (тем более, что этот прием пролонгирован в течение длительного времени) вызывает целый диапазон разнообразных по качеству и величине изменений редокс-показателей. В целом характер этих изменений можно определить как развитие умеренного оксидативного стресса, о чем говорит высокий уровень показателя ТБК-АП и снижение параметров антиоксидантной защиты с весьма вероятным нарушением экспрессии морфогенетических генов. Не исключено, что наблюдающиеся в дальнейшем пороки в развитии ребенка и возникновение ФАС могут быть обусловлены не прямым действием алкоголя на плод, а через косвенное изменение метаболических и других показателей матери. Невысокая сила воздействия небольших доз алкоголя может вызывать так называемый «эффект бабочки», термин, широко применяемый в синергетике и описывающий усиление и видоизменение ответной реакции любой системы при воздействиях незначительной силы. Этот термин получил большую известность благодаря небольшому рассказу знаменитого писателя-фантаста Рея Бредбери «И грянул гром» (Bradbury R. A Sound of Thunder, 1952).

Для того чтобы риск нарушений развития плода, а в дальнейшем ребенка сделать минимальным, необходимо во время беременности исключить применение любых алкогольных напитков, а для профилактики возможных осложнений рекомендовать антиоксидантную диету и специфические лекарственные препараты, поддерживающий нормальный редокс-статус организма женщины.

Список литературы

1. Балашова Т.Н., Волкова Е.Н., Инсурина Г.Л. и др. Фетальный алкогольный синдром. – СПб., 2012. – С. 3–51.

2. Герасимов А.М., Деленян Н.В., Шаов М.Т. Формирование системы противокислородной защиты организма. – М:., 1998. – 187 с.

3. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. – Новосибирск: Наука, 2011. – 116 с.

4. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Общая гормонология. Определение, значение, свойства и механизмы действия гормонов. – Иркутск: ИГМУ, 2005. – 144 с.

5. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 3. – С. 255–277.

6. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты – М.: Изд-во «Слово», 2006. – 556 с.

7. Титов В.Н., Крылин В.В., Дмитриев В.А. и др. Антиокислительная активность плазмы крови – тест нарушения биологических функций эндоэкологии, экзотрофии и реакции воспаления // Лабораторная клиническая диагностика. – 2010. – № 7. – С. 3–14.

8. Тихомолова Е.Г., Новицкий Г.К., Подлевский А.Ф. Перекисное окисление и состав липидов мембран эритроцитов при вирусных гепатитах А и В // Казанский мед. журнал. – 1996. – № 6. – С. 439–440.

9. Травматическая болезнь и ее осложнения: под ред. С.А. Селезнева. – СПб.: Политехника, 2004. – 414 с.

10. Jiang Z. The role of the Golgi apparatus in oxidative stress: is this organelle less significant than mitochondria? // Free Radic. Biol. Med. – 2011. – Vol. 50. – P. 907–917.

11. Lash LH. Mitochondrial glutathione transport: physiological, pathological and toxicological implications // Chem. Biol. Interact. – 2007. – Vol. 163. – P. 54–67.

12. Nagral S., Chandraratha R.A. Vitamin A and regulation of gene expression // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabol. Carc. – 1998. – Vol. 1. – № 2. – P. 341–346.

13. Niki E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects // Free Radic. Biol. Med. – 2009. – Vol. 47. – P. 469–481.

References

1. Balashova T.N., Volkova E.N., Insurina G.L. i dr. Fetal›nyy alkogol›nyy sindrom. SPb., 2012. pp. 3–51.

2. Gerasimov A.M., Delenyan N.V., Shaov M.T. Formirovanie sistemy protivokislorodnoy zashchity organizma. M., 1998. 187 p.

3. Kolesnikova L.I., Osipova E.V., Grebenkina L.A. Okislitel›nyy stress pri reproduktivnykh narusheniyakh endokrinnogo geneza u zhenshchin. Novosibirsk: Nauka, 2011. 116 p.

4. Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S. Obshchaya gormonologiya. Opredelenie, znachenie, svoystva i mekhanizmy deystviya gormonov. Irkutsk: IGMU, 2005. 144 p.

5. Kulinskiy V.I., Kolesnichenko L.S. Sistema glutationa I. Sintez, transport, glutationtransferazy, glutationperoksidazy // Biomeditsinskaya khimiya. 2009. T. 3. pp. 255–277.

6. Men›shchikova E.B. Okislitel›nyy stress. Prooksidanty i antioksidanty M.: Izd-vo «Slovo», 2006. 556 p.

7. Titov V.N., Krylin V.V., Dmitriev V.A. i dr. Antiokislitel›naya aktivnost› plazmy krovi test narusheniya biologicheskikh funktsiy endoekologii, ekzotrofii i reaktsii vospaleniya // Laboratornaya klinicheskaya diagnostika. 2010. no. 7. pp. 3–14.

8. Tikhomolova E.G., Novitskiy G.K., Podlevskiy A.F. Perekisnoe okislenie i sostav lipidov membran eritrotsitov pri virusnykh gepatitakh A i V // Kazanskiy med. zhurnal. 1996. no. 6. pp. 439–440.

9. Travmaticheskaya bolezn› i ee oslozhneniya: [Pod red. S.A. Selezneva]. SPb.: Politekhnika, 2004. 414 p.

10. Jiang Z. The role of the Golgi apparatus in oxidative stress: is this organelle less significant than mitochondria? // Free Radic. Biol. Med. 2011. Vol. 50. pp. 907–917.

11. Lash LH. Mitochondrial glutathione transport: physiological, pathological and toxicological implications. // Chem. Biol. Interact. 2007. Vol. 163. pp. 54–67

12. Nagral S., Chandraratha R.A. Vitamin A and regulation of gene expression // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabol. Carc. 1998. Vol. 1. no. 2. pp. 341–346.

13. Niki E. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects // Free Radic. Biol. Med. 2009. Vol. 47. pp. 469–481.

Рецензенты:

Сутурина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья и лаборатории гинекологической эндокринологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, профессор кафедры эндокринологии, ГОУ «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей», г. Иркутск;

Гребенкина Л.А., д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 10.09.2014.