

УДК 616.155.1-055.2:618.2/4

## МЕТАБОЛИЗМ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ГЕСТОЗА

Т.И. МИРОШНИЧЕНКО, А.А. КОНОПЛЯ, Н.С. ВОРОНЦОВА, И.Н. МЕДВЕДЕВА

*Курский государственный медицинский университет, ул. К. Маркса, 3, Курск, 305041*

**Аннотация:** установлены изменения содержания продуктов перекисного окисления липидов, стабильных метаболитов оксида азота и активность антиоксидантных систем у пациенток с гестозом различной степени тяжести. Определена эффективность использования комплексного стандартного лечения у пациенток с гестозом различной степени тяжести в коррекции нарушенных показателей метаболического статуса эритроцитов.

**Ключевые слова:** гестоз, эритроциты, перекисное окисление липидов, тяжесть состояния.

## THE METABOLISM OF ERYTHROCYTES AT VARIOUS SEVERITY LEVEL OF GESTOSIS

T.I. MIROSHNICHENKO, A.A. KONOPLYA, N.S. VORONCOVA, I.N. MEDVEDEVA

*Kursk State Medical University K. Marks Str., 3, Kursk, 305041, the Russian Federation*

**Abstract:** changes of the maintenance of products of lipids peroxidation, stable metabolites of nitric oxide and activity of antioxidative systems in the patients with gestosis various severity level are established. The efficiency of complex standard treatment in the patients with gestosis various severity level in correction of the broken indicators of the metabolic status of erythrocytes was defined.

**Key words:** gestosis, erythrocytes, lipids peroxidation, gravity of condition.

Фундаментальные исследования последнего десятилетия убедительно доказали важное значение метаболических расстройств и изменений в системе гомеостаза в патогенезе гестоза [4,9]. В связи с этим в настоящее время внимание исследователей привлекает возможность комплексной оценки антиоксидантного статуса у беременных женщин, важнейшими функциями которого являются поддержание гомеостаза, регуляция реологических свойств крови и структурного гомеостаза сосудистой стенки [14]. Метаболические расстройства сопровождаются нарушением вышеуказанных функций, что приводит к расстройству кровотока в различных органах и тканях и, как следствие, прогрессирующим нарушениям жизненно важных функций организма [15].

В настоящее время установлено, что мембранодеструктивные явления представляют собой один из важнейших процессов, участвующих в «насыщении» организма продуктами окислительной модификации липидов, которые в плаценте играют важную роль в нарушении эндотелия сосудов у матери [2,3,6]. У женщин, имевших гестоз и последующую операцию кесарева сечения, в децидуальной ткани было выявлено более высокое содержание гидроперекисей липидов, фосфолипидов и холестерина, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью, также перенесших оперативное родоразрешение [13-15].

Возникновение, течение и исход гестоза в значительной степени определяются активностью не только самого патологического процесса, но и состоянием оксидантного и антиоксидантного статуса большой [3,4]. Поэтому актуальным является поиск эффективных способов фармакологической коррекции метаболических расстройств как вне, так и внутри клеток с целью улучшения результатов лечения пациенток с гестозом.

**Цель исследования** – установление изменений внутриэритроцитарного метаболизма у пациенток с различной степенью тяжести гестоза до и после стандартного лечения.

**Материалы и методы исследования.** Под постоянным наблюдением в ОБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» находилось 58 беременных с гестозом различной степени тяжести. В качестве контроля исследовали периферическую кровь 18 беременных женщин.

Диагноз устанавливался на основании анамнеза, данных клинических и инструментальных методов обследования. Включение больных в исследование осуществлялось на основании информированного согласия.

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар и 15 суток. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц (СИ) в клинических исследованиях.

Эритроциты получали из 5 мл гепаринизированной крови по методу E. Beutler [12]. Выраженность перекисного окисления липидов в эритроцитах оценивали по содержанию *малонового диальдегида* (МДА) и *ацилгидроперекисей* (АГП) [1]. Кроме этого, внутри эритроцитов определяли активность каталазы [7], *супероксиддисмутазы* (СОД) [10], концентрацию стабильных метаболитов оксида азота и *общую антиокислительную активность* (ОАА) [5,11].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, используя непараметрические методы [8].

**Результаты и их обсуждение.** У пациенток с гестозом легкой степени в эритроцитах повышена концентрация малонового диальдегида, ацилгидроперекисей, активность каталазы и снижена общая антиокислительная активность и концентрация стабильных метаболитов NO (табл. 1).

**Метаболический статус эритроцитов у пациенток с гестозом различной степени тяжести (M±m)**

Показатели	1	2	3	4
	Здоровые	Пациентки с гестозом		
		Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
МДА, мкмоль/л	0,38±0,03	0,64±0,04 <sup>*1</sup>	1,51±0,16 <sup>*1,2</sup>	1,81±0,24 <sup>*1,2</sup>
АГП, усл. ед.	0,21±0,04	0,38±0,03 <sup>*1</sup>	0,42±0,05 <sup>*1</sup>	0,49±0,03 <sup>*1,2</sup>
ОАА, %	34,6±2,4	25,1±0,91 <sup>*1</sup>	27,8±2,2 <sup>*1</sup>	25,24±0,89 <sup>*1</sup>
СОД, усл. ед./мл	14,67±0,65	13,44±0,52	15,18±1,72	23,8±1,36 <sup>*1-3</sup>
Каталаза, мккат/л	23,84±1,53	29,6±1,06 <sup>*1</sup>	24,6±2,18 <sup>*2</sup>	29,6±1,96 <sup>*1</sup>
Стабильные метаболиты NO, мкмоль/л	4,8±0,49	2,97±0,11 <sup>*1</sup>	4,8±0,55 <sup>*2</sup>	5,98±0,42 <sup>*1-3</sup>

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочкой (\*) отмечены достоверные отличия средних арифметических ( $p < 0,05$ ); цифры рядом со звездочкой обозначают выборки, с показателями которых различия достоверны.

У пациенток с гестозом средней степени тяжести в отличие от предыдущей группы пациентов в эритроцитах выявлено повышение уровня МДА и стабильных метаболитов оксида азота (до уровня нормы) и снижение активности каталазы (табл. 1). При тяжелом течении гестоза в эритроцитах пациенток выявлено повышение уровня не только МДА, но и АГП, активности СОД, каталазы и стабильных метаболитов оксида азота (табл. 1).

Важная роль среди множества факторов, приводящих к эндотелиальной дисфункции с последующими проявлениями гестоза, принадлежит окислительному стрессу. Степень тяжести гестоза у беременных как установлено в данных исследованиях зависит от интенсивности окислительной модификации липидов и/или буферной емкости антиоксидантной системы. Воздействие нейтрофилов и липидов, обладающих повышенной способностью к окислению, с клетками плаценты и их метаболитами способствует усилению отдельных этапов окислительного стресса.

Так существенную роль в индукции окислительной модификации биологических молекул играет анион пероксинитрита (ONOO-), который образуется при взаимодействии оксида азота и супероксиданиона, уровень которых резко повышен особенно у лиц с тяжелым гестозом (табл. 1). Пероксинитрит может модифицировать липопротеины низкой плотности [3, 4]. При этом общая антиокислительная активность снижалась и наблюдалось повышение содержания гидроперекисей (МДА и АГП) (табл. 1).

Генерация активных форм кислорода при гестозе, вероятно, связана с активностью такого фермента, как супероксиддисмутаза. Однако о роли СОД при гестозах среди исследователей нет единого мнения [14]. В наших исследованиях уровень активности СОД оставался на уровне нормы, тогда как у пациенток с тяжелым гестозом активность его повышалась (табл. 1).

Таблица 2

**Метаболический статус в эритроцитах у пациенток с гестозом легкой степени на фоне стандартного лечения (M±m)**

Показатели	1	2	3	4	5	6	7
	Здоровые	Пациентки с гестозом					
		легкой степени		средней степени		тяжелой степени	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
МДА, мкмоль/л	0,38±0,03	0,64±0,04 <sup>*1</sup>	2,03±0,35 <sup>*1,2</sup>	1,51±0,16 <sup>*1</sup>	1,66±0,17 <sup>*1</sup>	1,81±0,24 <sup>*1</sup>	1,82±0,53 <sup>*1</sup>
АГП, усл. ед.	0,21±0,04	0,38±0,03 <sup>*1</sup>	0,31±0,04 <sup>*1</sup>	0,42±0,05 <sup>*1</sup>	0,51±0,1 <sup>*1,4</sup>	0,49±0,03 <sup>*1</sup>	0,52±0,09 <sup>*1</sup>
ОАА, %	34,6±2,4	25,1±0,91 <sup>*1</sup>	25,33±1,07 <sup>*1</sup>	27,8±2,2 <sup>*1</sup>	22,4±1,21 <sup>*1,4</sup>	25,24±0,89 <sup>*1</sup>	19,2±2,0 <sup>*1,6</sup>
СОД, усл. ед./мл	14,67±0,65	13,44±0,52	14,10±0,70	15,18±1,72	14,82±0,90	23,8±1,36 <sup>*1</sup>	20,21±1,69 <sup>*1</sup>
Каталаза, мккат/л	23,84±1,53	29,6±1,06 <sup>*1</sup>	26,0±1,67	24,6±2,18	20,8±1,07 <sup>*1,4</sup>	29,6±1,96 <sup>*1</sup>	20,3±2,37 <sup>*6</sup>
Стабильные метаболиты NO, мкмоль/л	4,8±0,49	2,97±0,11 <sup>*1</sup>	7,33±0,37 <sup>*1,2</sup>	4,8±0,55	4,5±0,41	5,98±0,42 <sup>*1</sup>	5,48±0,34 <sup>*1</sup>

Использование стандартного лечения у пациенток с гестозом легкой степени тяжести повысило более чем в 2 раза концентрацию стабильных метаболитов оксида азота и в 3 раза уровень МДА (табл. 2). Применение стандартного лечения у больных гестозом средней степени тяжести повышает уровень АГП и еще больше снижает ОАА (табл. 2). Тогда как использование комплексной стандартной терапии у беременных с

тяжелым гестозом нормализует активность каталазы, снижает ОАА, а остальные измененные показатели метаболического статуса внутри эритроцитов оказались на прежнем уровне (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о выраженных изменениях метаболического статуса в эритроцитах у беременных с гестозом, особенно при тяжелом его течении, при этом используемая традиционная терапия не позволяет в полной мере скорректировать метаболический статус, что требует использования в лечении данной категории пациенток дополнительных фармакологических средств.

**Выводы:**

1. При гестозе отмечаются выраженные нарушения метаболического внутриэритроцитарного статуса пропорционально тяжести гестоза: повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов, снижение общей антиокислительной активности и повышение активности каталазы и супероксиддисмутазы.

2. Применение стандартного лечения у пациенток с гестозом оказывает незначительное корректирующее влияние на нарушенные показатели метаболического статуса, особенно при тяжелом течении гестоза.

3. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости использования в лечении беременных с гестозом дополнительных фармакологических комбинаций препаратов, обладающих мембранопротективными и антиоксидантными эффектами.

**Литература**

1. *Бенисевич, В.И.* Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели / В.И. Бенисевич, Л.И. Идельсон // *Вопр. мед. химии.*– 1973.– Т. 19, вып. 6.– С. 596–599.
2. *Гаврилюк, В.П.* Структурно-функциональные нарушения эритроцитов и их коррекция у больных с легким и тяжелым течением острого панкреатита / В.П. Гаврилюк, П.М. Назаренко, А.И. Конопля // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».*– 2007.– № 3.– С. 29–36.
3. *Дубинина, Е.Е.* Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение) / Е.Е. Дубинина.– СПб, 2006.– 397 с.
4. *Киселева, Н.И.* Современные представления о патогенезе гестоза / Н.И. Киселева // *Вестник ВГМУ.*– 2004.– Т.3.– №3.– С. 5–13.
5. *Клебанов, Г.И.* Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопропротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин // *Лаб. дело.*– 1988.– №5.– С.59–62.
6. *Конопля, А.И.* Взаимосвязь структуры и функции эритроцитов с иммунным гомеостазом / А.И. Конопля.– Курск: КГМУ, 2008.– 40 с.
7. *Королюк, М.А.* Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // *Лаб. дело.*– 1988.– № 1.– С. 16–19.
8. *Лакин, Г.Ф.* Биометрия / Г.Ф. Лакин.– М.: Высшая школа, 1980.– 243 с.
9. *Левченко, В.Г.* Уровень лактоферрина в сыворотке крови и моче при физиологической беременности и гестозе / В.Г. Левченко, Р.М. Зорина, Н.В. Мальцева // *Бюллетень СО РАМН.*– 2004.– №2 (112).– С. 180–183.
10. *Макаренко, Е.В.* Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных хроническими заболеваниями печени / Е.В. Макаренко // *Лаб. дело.*– 1988.– №11.– С. 48–50.
11. *Меньшиков, В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков.– М.: Медицина, 1987.– 365 с.
12. *Beutler, E.* How do red cell enzymes age a new perspective / E. Beutler // *Brit. J. Haemat.*– 1985.– V. 61.– P. 377–384.
13. Host inflammatory response profiling in preeclampsia using an in vitro whole blood stimulation model / J.A. Brewster [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*– 2008.– №. 1.– P. 21–26.
14. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in preeclampsia / R. Madazli [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.*– 2002.– V.22 (5).– P.477–480.
15. *Tsatsaris, V.* Pathophysiology of preeclampsia / V. Tsatsaris, T. Fournier, N. Winer // *J. Gynecol. Obstet. Reprod. Biol.*– 2008.– №. 1.– P. 16–23.