

MEDICINE, PHARMACOLOGY

Akbasheva O.Ye., Gulaya V.S.

LIPID PEROXIDATION IN THE PATHOGENESIS OF EARLY PREGNANCY TOXEMIA

**Akbasheva O. Ye., Russian Federation, Siberian State
Medical University, Department of Biochemistry and Molecular
Biology, MD, professor**

**Gulaya V.S., Russian Federation, Siberian State Medical
University, Department of Biochemistry and Molecular Biology**

Abstract

Findings of investigation of new indicators for more detail understanding of early pregnancy toxemia etiology and pathogenesis are given in the article. Lipid peroxidation (LPO) and the oxidative protein modification were selected for the cellular metabolism study of the investigated pathology. A blood plasma from 106 pregnant women was examined. LPO was determined by the blood plasma levels of malondialdehyde, the antioxidant system (AOS) activity was judged by the activity of catalase in blood plasma. The oxidative protein modification was determined by protein carbonyl content. When there was a physiological pregnancy an increase plasma levels of malondialdehyde were observed, but this was countervailed by an increase in the AOS activity. There wasn't any significant change in the case of mild pregnancy toxemia. However, in the case of women with medium and severe pregnancy toxemia a significant increase in plasma levels of malondialdehyde, a decrease of catalase activity and an increase in the protein carbonyl content were observed.

Keywords: malondialdehyde, catalase, oxidative protein modification.

Токсикоз беременных на данный момент является актуальной проблемой современного акушерства и относится к

7th International Scientific and Practical Conference «Science and Society» 2015

одному из наиболее грозных осложнений беременности. Частота его составляет около 60% всех беременных женщин. К токсикозам беременных относят ряд проявлений, такие как рвота и птолизм, которые осложняют течение беременности и, как правило, прекращаются после ее окончания. Отдаленные последствия токсикозов наблюдаются только после тяжелых и длительно протекающих форм этого заболевания [8].

Рвота беременных представляет сложный клинический синдром, для которого характерны пищеварительные расстройства, приводящие к таким значительным нарушениям, как дегидратация, изменение обмена веществ и электролитного баланса. Это осложнение беременности оказывает влияние и на развитие плода. Выделяют три степени тяжести рвоты беременных, в зависимости от частоты ее возникновения. Рвота лёгкой степени наблюдается до 4–5 раз в день и сопровождается почти постоянным ощущением тошноты. Рвота может возникать натощак или провоцироваться резкими запахами. Уменьшение массы тела составляет 1–3 кг в неделю, т.е. не более 5% исходной массы. При средней тяжести рвота возникает до 10 раз в сутки, прогрессируют обезвоживание и уменьшение массы тела до 3–5 кг в неделю вплоть до истощения. Тяжелая степень характеризуется неукротимой рвотой более 20 раз в сутки, при этом приступы рвоты провоцируются такими незначительными триггерами, как резкий поворот головы. В результате наступает выраженное обезвоживание организма, нарушение обмена веществ в целом, снижение веса составляет 2–3 кг в неделю, т.е. происходит потеря свыше 10% исходной массы тела. Рвота второй и третьей степени требует обязательной госпитализации [6].

Существует множество теорий, пытающихся объяснить механизм развития токсикоза: например токсическая теория, связывающая патогенез токсикоза с отравлением токсичными продуктами обмена веществ, иммуно-генетическая теория, объясняющая развитие данной патологии сенсibilизацией материнского организма антигенами плода, нервно-психическая теория, согласно которой токсикоз является проявлением истерических реакций и нервно-рефлекторная теория, в основу которой положено нарушение взаимоотношений деятельности центральной нервной системы и внутренних органов. Существенное значение в развитии токсикоза может иметь стимуляция катаболических реакций организма, связанных с активацией протеиназ плазмы крови, свободнорадикального окисления, модификации белков активными формами кислорода с нарушением микроциркуляции, клеточного

7th International Scientific and Practical Conference «Science and Society» 2015

метаболизма и развития плода. Поэтому диагностика самых ранних проявлений токсикоза на уровне начальных изменений в биологических жидкостях позволит своевременно изменить как медикаментозную, так и эфферентную терапию и избежать тяжелых осложнений данной патологии. Изменение окислительных процессов при беременности объясняется увеличением потребления кислорода, что и приводит к образованию и накоплению СР, которые, в свою очередь, вызывают окислительную модификацию белков и накопление продуктов ПОЛ, а в частности МДА [7]. В ответ на эти изменения активируется АОС. В нашем исследовании это отражает повышение активности каталазы [5].

С целью оценки показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительной модификации белков при токсикозе беременных было обследовано 106 первородящих беременных женщин со сроком гестации 4-10 недель. Материалом исследования служила плазма крови беременных женщин. Из них 27 женщин с физиологически протекающей беременностью и 79 женщин с токсикозом беременных. Последние были разделены на следующие клинические группы: с 1 степенью (легкая) – 39 женщин, со 2 степенью (средняя) – 24 женщины, с 3 степенью (тяжелая) – 16 женщин. В группу контроля вошли 27 небеременных практически здоровых женщин. Возраст обследуемых составил 23-30 лет [1]. Диагноз токсикоз беременных верифицирован на основании клинических данных. Активность процессов перекисного окисления липидов определяли по содержанию в плазме крови малонового диальдегида по методу В. С. Камышникова [3]. О состоянии антиоксидантной системы судили по активности каталазы. Активность каталазы определяли по методу основанному на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [2]. Об интенсивности ОМБ судили по содержанию карбонильных производных белков, определяемых методом, основанном на реакции окисленных остатков аминокислот с 2,4-динитрофенилгидразином [4]. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы SPSS 13.0.

Была проведена оценка изменения показателей при физиологически протекающей беременности по сравнению с показателями небеременных практически здоровых женщин. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Изменение активности процессов ПОЛ и окислительная модификация белков (ОМБ) происходит при многих

**7th International Scientific and Practical Conference
«Science and Society» 2015**

патологических состояниях, в том числе и при токсикозе беременных. При увеличении активности ПОЛ должны увеличиваться показатели АОС, в противном случае в клетке произойдут необратимые повреждения, приводящие к ее гибели.

Результаты определения содержания малонового диальдегида и активности каталазы в сыворотке крови беременных представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание малонового диальдегида и активность каталазы в плазме крови беременных женщин без токсикоза и в плазме крови женщин с токсикозом 1-3 степени тяжести, Ме (Q₁ – Q₃)

Группы исследования	Малоновый диальдегид, мкмоль/л	Активность каталазы, мккат/мин*л
Референтные значения	Менее 3	0,17 – 0,22
Беременные без токсикоза	3,07 (2,56-3,59)	0,45 (0,32-0,48)
Группа 1	3,33 (2,56-3,59) p>0,05	0,33 (0,37-0,42) p>0,05
Группа 2	4,87 (4,61-5,13) p<0,05	0,16 (0,15-0,21) p<0,05
Группа 3	6,41 (5,38-7,18) p<0,05	0,13 (0,11-0,14) p<0,05

p - значимость различий по сравнению с группой беременных без токсикоза

При физиологически протекающей беременности наблюдается увеличение активности ПОЛ, скомпенсированное увеличением активности антиоксидантной системы (АОС). При легкой степени токсикоза у беременных в группе 1 в плазме крови не выявлено статистически значимых изменений содержания МДА по сравнению с группой беременных без токсикоза. У беременных женщин в группе 2 содержание МДА увеличивается в 1,7 раза по сравнению с группой беременных без токсикоза. Максимальное увеличение содержания МДА выявлено при тяжелой степени тяжести токсикоза. Так в плазме крови беременных в группе наблюдается увеличение содержания МДА в 2,2 раза по сравнению с группой беременных без токсикоза. Таким образом, в группах со второй и третьей степенью тяжести токсикоза наблюдается

**7th International Scientific and Practical Conference
«Science and Society» 2015**

статистически значимое увеличение содержания МДА в плазме крови беременных по сравнению с физиологически протекающей беременностью.

Возрастание показателей перекисного окисления липидов должно сопровождаться изменением антиоксидантной защитной системы. При легкой степени токсикоза значимых изменений активности каталазы по сравнению с группой беременных без токсикоза не обнаружено. В плазме крови беременных из группы 2 активность каталазы уменьшается в 2,8 раза по сравнению с группой контроля. По мере прогрессирования токсикоза развивается дефицит антиоксидантных ферментативных факторов. Так в плазме крови беременных с тяжелой степенью токсикоза активность каталазы снижается в 3,5 раза по сравнению с группой беременных без токсикоза. Таким образом, при средней и тяжелой стадии токсикоза в плазме крови беременных наблюдается статистически значимое снижение каталазы по сравнению с группой беременных без токсикоза.

Результаты определения степени окислительной модификации белков в сыворотке крови беременных женщин представлены в таблице 2.

Таблица 2

Степень окислительной модификации белков в плазме крови беременных женщин без токсикоза и в плазме крови женщин с токсикозом 1-3 степени тяжести, Me (Q₁ – Q₃)

Группы исследования	Окислительная модификация белков (274нм), Е/мл	Окислительная модификация белков (363нм), Е/мл
Референтные значения	10,5 – 15,05	1,00 – 2,05
Беременные без токсикоза	20,53 (15,77-24,64)	3,32 (2,73-4,56)
Группа 1	25,62 (24,45-26,78) p<0,05	7,90 (7,65-8,35) p<0,05
Группа 2	39,25 (38,79-39,71) p<0,05	19,45 (16,18-28,12) p<0,05
Группа 3	56,60 (53,30-59,90) p<0,05	29,22 (24,40-35,29) p<0,05

p - значимость различий по сравнению с группой беременных без токсикоза

7th International Scientific and Practical Conference «Science and Society» 2015

Кроме активации ПОЛ при токсикозе происходит увеличение окислительной модификации белков. В группе 1 в плазме крови происходит достоверное увеличение содержания карбонильных производных в 1,2 раза (272 нм) и в 2,5 раза (363 нм) по сравнению с группой беременных без токсикоза. В плазме крови в группе 2 наблюдалось увеличение исследуемого показателя в 2 раза (274 нм) и в 6 раз (363 нм), в группе 3 – в 3 раза (274 нм) и в 9,5 раз (363 нм) по сравнению с группой беременных без токсикоза. Таким образом, не смотря на различия в степени выраженности токсикоза во всех исследуемых группах наблюдадостоверно увеличивается содержание карбонильных производных по сравнению с группой беременных без токсикоза.

Таким образом, было установлено, что с увеличением степени токсикоза беременных увеличивается активность ПОЛ и ОМБ и уменьшается активность АОС. Это свидетельствует о наличии окислительного стресса, который усиливается с увеличением степени тяжести токсикоза беременных. При окислительном стрессе происходят необратимые повреждения мембран клеток, что приводит к гибели клеток. Полученные нами данные можно использовать в медицинской практике, а именно: увеличение ОМБ происходит уже в легкой степени тяжести токсикоза беременных и увеличивается далее при учащении рвоты. Поэтому определение ОМБ при 363 нм можно использовать для оценки ухудшения состояния женщин с токсикозом беременных. Измерение ОМБ при 363 нм также можно использовать для своевременного назначения антиоксидантов, например: альфа-токоферол, кудесан (убихинон), татионил (глутатион восстановленный) и др.

Reference

- [1]. Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo [Obstetrics: national manual] / E.K. Aylamasyan, V.I. Kulakova, V.Ye. Radzinskiy, G.M. Savelieva. – Moscow: GEOTAR-Media, 2013. (in Russian)
- [2]. Korolyuk M. A. [Method for determination of catalase activity] / Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. – 1988. - №10. – P. 89-91. (in Russian)
- [3]. Kamyshnikov V. S. Kliniko-biokhimicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical and biochemical laboratory diagnostics]. Moscow: MEDpress-inform, V. 1, 2003. (in Russian)

**7th International Scientific and Practical Conference
«Science and Society» 2015**

- [4]. Dubinina E. E. [Oxidative protein modification in human serum, the method of its determination] / *Biomeditsinskaya Khimiya*. – 2000. – V. 41, № 2. – P.24-28. (in Russian)
- [5]. Yoshikawa T. Role of active oxygen, lipid peroxidation, and antioxidants in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by indomethacin in rats / T. Yoshikawa, Y. Naito, A. Kishi // *Gut*. – 1993. – V. 1, № 34. – P. 732-737.
- [6]. Ignatko I. V. [Pathogenesis, diagnosis and therapy of early pregnancy toxemia] / *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. – 2006. - № 4. – P. 70-76. (in Russian)
- [7]. Shestopalov A. V. *Perekisnoe okislenie lipidov pri rannikh toksikozakh [Lipid peroxidation in early pregnancy toxemia]*. Moscow: GRANT, 2007. (in Russian)
- [8]. Edmonds K. *Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology* / K. Edmonds. R. N. Y.: Raven Press, 2007.