

Бирск, 1972. 6. *Arabi H., Lefer A. M.* Circ. Res., 1983, 47, 757. 7. *Arnold G., Thiemermann Ch., Heymans L., Schrör K.* Exp. Proc. 2-nd Int. Symp Prostaglandin, Nuremberg, Furth., May 9—11, 1984. Basel e. a., 1985, 254. 8. *Coker S. L., Parratt J. R.* Cardiovasc. Pharmacol., 1983, 5, 557. 9. *Dusting G. J., Anguz J. A.* Cardiovasc. Pharmacol., 1984, 6, 1, 20. 10. *Lefer A. M., Smith E. F.* Prostaglandin. Ed. J. R. Vane, S Bergström, Raven Press, N. Y., 1973, 335. 11. *Ogletree M. L., Lefer A. M., Smith J. B., Nicoiaou K. C.* Eur. J. Pharmacol., 1979, 56, 9. 12. *Ohlendorf R., Persborn E., Schrör K.* Thromb. Res., 1980, 19, 447. 13. *Ribero L., Erandon T. A., Hopkins D., Peduto L., Taylor A., Miller R.* Amer. J. Cardiol., 1981, 47, 835. 14. *Thiemermann Ch., Schrör K.* Exp. Proc. 2-nd Int. Symp. Prostaglandin., Nuremberg, Furth., May 9—11, 1984, Basel e. a., 1985. 316. 15. *Weeks J. R., Compton L. D.* Prostaglandins, 1979, 17, 4, 501.

УДК 616—003.826+618.2/3

Р. Г. Мокарян, Н. С. Акунц, М. И. Агаджанов

#### ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС В СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛОД ПРИ ОЖИРЕНИИ РОЖЕНИЦ

Известно, что ожирение у женщин довольно часто приводит к различным осложнениям беременности, родов и послеродового периода (поздний токсикоз, угрожающие выкидыши, слабость родовой деятельности, кровотечения, перенашивание беременности, внутриутробная асфиксия плода, рождение крупных детей и дисадаптационный синдром новорожденных). В течение беременности у женщин, страдающих ожирением, изменяется липидный спектр липопротеидов крови с повышением содержания триглицеридов, фосфолипидов, холестерина и незастерифицированных жирных кислот [1, 8, 9, 10, 12, 13].

Большой интерес представляет изучение реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), лежащих в основе метаболизма целого ряда биологически активных веществ: катехоламинов, стероидных гормонов, простагландинов, тромбоксанов, простаглицлинов, а также регуляции структуры и функции биомембран. Показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты организма являются чувствительными индикаторами адаптационных метаболических перестроек в экстремальных условиях, выявляющими структурно-функциональные повреждения биомембран, определяющие степень тяжести патологического процесса.

Целью данной работы явилось изучение показателей ПОЛ—диеновых конъюгатов (ДК), липидных перекисей (ЛП), шиффовых оснований (ШО), а также компонентов антиоксидантной системы:  $\alpha$ -токоферола, супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР) в крови рожениц с ожирением и их новорожденных.

Кровь для исследований у рожениц брали из локтевой вены в первом периоде родов, у новорожденных—из сосудов пуповины сразу после рождения. Активность СОД определяли по ингибированию генерации супероксидных анионов в модели фенозинметасульфат—НАДФН—нитротетразолий синий и выражали в единицах на мг белка ферментного препарата [17]. Белок определяли по методу Lowry [16], активность ГП и ГР—по методу Pinto and Bartley [18] и выражали в случае ГП в  $\mu$ моль глутатиона в 1 мин на 1 мг эритроцитарной взвеси, для ГР— $\mu$ моль НАДФН в 1 мин на 1 мг эритроцитарной взвеси. Содержание  $\alpha$ -токоферола определяли флуорометрически при 290/330 нм по методу Duggan (по [14]) и выражали в

мг/дл. В том же гексановом экстракте спектрофотометрически при 233 нм определяли ДК и выражали в *мкмоль/мл*; ШО определяли флуориметрически 345/460 и выражали в *ед/мл* [7], ЛП—колориметрически по цветной реакции малонового диальдегида с тиобарбитуровой кислотой и выражали в *ммоль/мл* [19].

Всего исследованы 98 рожениц и их новорожденные. Контрольную группу составили 55 здоровых рожениц с физиологически протекавшей беременностью и нормальными срочными родами и их новорожденные. Средний возраст рожениц  $24,78 \pm 0,5$ , первобеременных—25 (45,5%), повторнобеременных—30 (54,5%). Новорожденные контрольной группы родились в удовлетворительном состоянии с средней массой  $3208 \pm 35,6$ , по шкале Апгар оценены 8—9 баллов с гладким течением периода постнатальной адаптации.

В основной группе обследованы 43 роженицы с ожирением и их новорожденные; в I группу вошли 21 (49%) роженица с ожирением I степени, во II—10 (23%) беременных с ожирением I степени, перенесших в течение беременности ОРВИ, в III—12 (28%) рожениц с ожирением II степени. Средний возраст рожениц— $26,7 \pm 0,6$  лет. Большинство рожениц (77%) были повторнородящими. У всех женщин роды были срочными. Осложнения в родах (дородовое излитие околоплодных вод, первичная слабость родовых сил, задержка частей последа) отмечены у 12 (28%) рожениц. У 18 (42%) рожениц произведены акушерские манипуляции (родостимуляция, амниотомия, ручное обследование полости матки). С обвитием пуповины родились 10 новорожденных. Оценка по шкале Апгар у новорожденных основной группы была на 13—14% ( $p < 0,001$ ) ниже показателей контрольной группы и в среднем составляла  $7,56 \pm 0,06$  баллов для I и II и  $7,45 \pm 0,16$ —для III группы. Масса новорожденных основной группы превышала таковую в контрольной группе на 8—11% ( $P = 0,005$ ). Период постнатальной адаптации у 16 новорожденных протекал с нарушениями: с синдромом мозговых расстройств—6, с дыхательной недостаточностью—4 и парафизиологической желтухой—4, с хронической и острой гипоксией—2. Выписаны из родильного дома в срок 34 (79%) новорожденных и на 8—10-е сутки—9 (21%), из них с прибавкой массы ( $108,3 \pm 16,3$ )—18 (42%), с восстановленной массой—8 (18,6%) и с дефицитом массы от рождения ( $88,8 \pm 3,9$ )—17 (39,4%).

Результаты обследований рожениц с ожирением и их новорожденных выявили нарушения сбалансированности в активности реакций ПОЛ и антиоксидантной системы, проявляющиеся накоплением в крови продуктов ПОЛ, снижением уровня  $\alpha$ -токоферола и подавлением активности антирадикальных ферментов.

Выявлена зависимость содержания ШО в плазме крови от степени ожирения и перенесенного в течение беременности ОРВИ. Так, в I группе рожениц, по сравнению с контрольной, уровень ШО возрастает на 31%, во II—на 42%, в III—на 40%. Сдвиги в содержании ДК проявляют обратную зависимость: во II и III группах оно возрастает на 29%, тогда как в I—на 40%. Уровень же ЛП не отличается от контрольного (таблица).

Содержание продуктов перекисного окисления липидов,  $\alpha$ -токоферола, активность СОД, ГР и ГП в крови рожениц и их новорожденных

Показатели	Контрольные группы		Основные группы					
	роженницы	новорожденные	I		II		III	
			роженницы	новорожден.	роженницы	новорожден.	роженницы	новорожден.
ДК	15,2 $\pm$ 0,97	5,58 $\pm$ 0,86	21,3 $\pm$ 1,97 +40% P=0,001	9,77 $\pm$ 1,5 +75% P=0,025	19,64 $\pm$ 1,3 +29% P=0,001	9,44 $\pm$ 1,2 +59% P=0,01	19,56 $\pm$ 0,75 +29% P=0,001	7,36 $\pm$ 0,8 +32% P=0,05
ШО	1,1 $\pm$ 0,08	0,465 $\pm$ 0,03	1,44 $\pm$ 0,06 +31% P=0,005	0,77 $\pm$ 0,11 +57% P=0,01	1,56 $\pm$ 0,18 +12% P=0,001	0,92 $\pm$ 0,1 +93% P<0,001	1,54 $\pm$ 0,14 +40% P<0,001	0,83 $\pm$ 0,09 +79% P<0,001
ЛП	7,44 $\pm$ 0,35	5,89 $\pm$ 0,13	8,0 $\pm$ 0,5	6,57 $\pm$ 0,3 +12% P=0,025	8,3 $\pm$ 0,7	7,12 $\pm$ 0,3 +21% P<0,001	7,75 $\pm$ 0,4	6,74 $\pm$ 0,2 +14% P=0,005
$\alpha$ -токоферол	2 $\pm$ 0,04	0,35 $\pm$ 0,006	1,85 $\pm$ 0,003 -7% P=0,01	0,29 $\pm$ 0,007 -17% P<0,001	1,56 $\pm$ 0,09 -22% P<0,001	0,25 $\pm$ 0,01 -27% P<0,01	1,78 $\pm$ 0,06 -11% P=0,005	0,28 $\pm$ 0,015 -19% P<0,001
СОД	49,15 $\pm$ 1,9	47,34 $\pm$ 2,2	49,87 $\pm$ 1,3	53,2 $\pm$ 1,26 +12% P=0,025	48,78 $\pm$ 2,5	41,2 $\pm$ 2,2 -13% P=0,05	50,9 $\pm$ 2,1	49,85 $\pm$ 1,9
ГП	60,42 $\pm$ 1,7	61,38 $\pm$ 2,1	54,4 $\pm$ 1,2 -10% P=0,01	55,2 $\pm$ 2,6 -10% P=0,05	53,2 $\pm$ 2,6 -12% P=0,025	53,7 $\pm$ 3,2 -12,5% P=0,05	52,9 $\pm$ 1,4 -12% P<0,005	52,6 $\pm$ 1,9 -14% P=0,005
ГР	138,7 $\pm$ 7,5	201,9 $\pm$ 11,3	158,4 $\pm$ 7,2 +14% P=0,05	217,04 $\pm$ 11,5	181,3 $\pm$ 8,5 +31% P<0,001	202,0 $\pm$ 12,1	165 $\pm$ 4,3 +19% P=0,005	217,7 $\pm$ 10,6
Число наблюдений	55	55	21	21	10	10	12	12

Примечание. Достоверность различий и сдвиги в % даны в сравнении с контрольной группой.

Содержание продуктов ПОЛ зависит от соотношения активности реакций свободнорадикального окисления липидов и состояния антиоксидантной системы, включающей механизмы ферментативной и неферментативной защиты. Важную роль в коррекции интенсивности ПОЛ выполняет биоантиоксидант  $\alpha$ -токоферол, являющийся одновременно стабилизирующим структурным компонентом биомембран. Его содержание в крови рожениц с ожирением снижено, при этом более значительно у женщин II группы, переболевших в течение беременности ОРВИ, у которых уровень биоантиоксиданта на 22% ниже контрольного, тогда как в III группе—на 11%, в I—на 7% (таблица).

Ферментное звено антиоксидантной защиты у рожениц с ожирением вовлекается неоднозначно в коррекцию направленности реакций свободнорадикального окисления липидов (таблица). Так, активность ГП—понижается на 10—12%, а ГР—повышается на 14—31%. Активирование ГР носит, видимо, адаптационный характер и направлено на восстановление гомеостаза в условиях некоторого ингибирования ГП. ГП и ГР составляют единую ферментную систему, сочетанно детоксицирующую липоперекиси нерадикальным путем: ГР восстанавливает НАДФ, необходимый для глутатионпероксидазной реакции. Активность СОД—антиоксидантного фермента, контролирующего реакции инициации ПОЛ, в крови рожениц с ожирением не отличается от показателей контроля.

Итак, интенсификация реакций ПОЛ и накопление продуктов перекисления в крови рожениц с ожирением обусловлены антиоксидантной недостаточностью, выявляемой в виде дефицита  $\alpha$ -токоферола и низкой активности ГП. У новорожденных основной группы интенсификация реакций ПОЛ и нарушения антиоксидантного статуса выражены более значительно, чем у их матерей (таблица). Содержание всех продуктов перекисления липидов в пуловинной крови резко превышает таковые в контроле: ЛП—на 12—21%, ДК—на 32—75%, ШО—на 67—98%. Выявлен дефицит  $\alpha$ -токоферола, особенно выраженный у новорожденных II группы, у которых уровень антиоксиданта снижен по сравнению с контрольным на 27%, а в I и III группах—соответственно на 17 и 19%. Ингибирование активности ГП у новорожденных происходит в пределах сдвигов у их матерей.

Характер изменений в другом звене ферментной антирадикальной системы новорожденных различается с материнским. Так, активность ГР не отличается от показателей контроля, тогда как активность СОД адаптационно повышается на 12% у детей I группы. Срыв адаптационных механизмов у новорожденных II группы проявляется ингибированием СОД на 13%.

Таким образом, новорожденные от матерей с ожирением в сочетании с ОРВИ составляют группу повышенного риска в результате большей степени выраженности сдвигов в активности реакций перекисления и одновременно поражения нескольких звеньев антиоксидантной системы:  $\alpha$ -токоферола, СОД, ГП, что клинически проявляется большей частотой дисадаптационных расстройств.

Интенсификация ПОЛ, антиоксидантная недостаточность приводят к накоплению в крови рожениц с ожирением и их новорожденных агрессивных, токсических продуктов перекисления липидов. Известно, что продукты ПОЛ оказывают мембранолитический и цитотоксический эффект, повреждают мембранные структуры, биополимеры, нарушают активность многих ферментов, вызывают сдвиги в метаболизме, в антиоксидантном, гормональном и иммунном статусе организма, индуцируя тем самым развитие симптомокомплекса свободнорадикальной патологии [4, 5, 6, 14].

Результаты наших исследований свидетельствуют, что у рожениц с ожирением и их новорожденных реализуется свободнорадикальная патология, которая вносит свой существенный вклад в патогенез осложнений неонатального периода. Известно, что интенсификация ПОЛ и антиоксидантная недостаточность выявляются при многих патологических состояниях неонатального периода: при острой и хронической гипоксии, при синдроме дыхательных расстройств и дисадаптации новорожденных [3, 11, 15].

В аспекте результатов настоящего исследования высвечивается патогенез установленного ранее факта поражения печени и повышения активности ферментов гистадазы и урокиназазы в пуповинной крови новорожденных от матерей с ожирением [1, 2]. Повреждение мембран гепатоцитов обусловлено активированием реакций ПОЛ и дефицитом антиоксидантной системы. Особенности возрастного метаболизма определяют печень как орган-мишень, где преимущественно реализуется повреждающий эффект свободных радикалов. Известно, что в печени новорожденных активность СОД и ГП в 4—6 раз ниже, чем у их матерей, а уровень липоперекисей примерно в 2 раза выше [20].

Результаты наших исследований обосновывают необходимость комплексной антиоксидантотерапии беременных и рожениц с ожирением и их новорожденных с целью предупреждения осложнений беременности и неонатальной патологии.

Кафедра акушерства и гинекологии  
Ереванского медицинского института

Поступила 26/II 1990 г.

ՄՈՎԱՑՅԱՆ Ռ. Գ., ԱՎՈՒՆՅ Ն. Ս., ԱՂԱՋԱՆՈՎ Մ. Ի.

ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ԳԵՐՕՔՍԻԴԱՑԻՈՒՄԸ ԵՎ ՀԱՎԱՕՔՍԻԴԱՆՏԱՅԻՆ ՎԻՃԱԿԸ  
ՄԱՅՐ-ՊՏՈՒՂ ՀԱՄԱԿԱՐԳՈՒՄ ԾՆՆԴԿԱՆՆԵՐԻ ՀԱՐՊԱԿԱՄՍԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Լիպիդային գերօքսիդացման ռեակցիաների ինտենսիվացումը ուղղորդված իր պրոդուկտների կուտակմամբ՝ դիենային կոնյուգատների, շիֆային հիմքերի, լիպիդային գերօքսիդների, հակաօքսիդանտային անբավարարությունը ինդուկցում է ճարպակալված ծննդկանների օրգանիզմում և նրանց նորածինների մոտ ազատ ռադիկալային պաթոլոգիայի զարգացում, որը հիմնավորում է հակաօքսիդանտային թերապիայի անհրաժեշտությունը հղիության ժամանակ բարդությունների և նորածինների պաթոլոգիայի պրոֆիլակտիկայի նպատակով:

## Lipid Peroxidation and the Antioxidant Status in the System Mother-Fetus during the Adiposity of Women in Birth

The intensification of reactions of lipid peroxidation and accumulation of its products: Dyene conjugates shiff bases, lipid peroxides, antioxidant insufficiency induced in the organism of women in birth adiposity and in their newborns developing of freeradical pathology, which grounded the necessity of antioxidant therapy in the aim of prophylaxis of pregnancy complications and neonatal pathology.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акунц К. Б., Акунц Н. С., Амбарцумян Э. М. *Вопр. охр. мат. и дет.*, 1983, 2, с. 38.
2. Амбарцумян Э. М. Автореф. дис. канд. Ереван, 1983.
3. Арипова А. А. *Педнатрия*, 1983, 5, с. 70.
4. Бурлакова Е. Б. *Кардиол.*, 1980, 8, с. 48.
5. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*. М., 1972.
6. Воскресенский О. Н. *Итоги науки и техники. Общие проблемы биологии*. М., 1986, т. 5, с. 163.
7. Голиков П. П., Давыдов Б. В., Матвеев С. Б. *Вопр. мед. химии*, 1987, 33, 1, с. 47.
8. Клебан В. И., Гайструк А. И., Григоренко П. П., Шатковская Н. С. *Актуальные вопросы эстрагенитальной патологии в акушерстве (тез. докл.)*. Житомир, 1979, с. 20.
9. Овсепян М. С. *Вопр. перинатологии (сб. трудов)*. Ереван, 1979, 20, с. 32.
10. Побединский Н. М., Чернуха Г. Е., Бурлев А. А., Шингерей М. В. *Акушер. и гинекол.*, 1987, 6, с. 22.
11. Резник Б. Я., Котова Н. В. *Педнатрия*, 1985, 3, с. 34.
12. Тутченко Л. Н. Автореф. дис. канд. Киев, 1980.
13. Хачатрян И. И. *Вопр. перинатологии (сб. трудов)*. Ереван, 1979, с. 43.
14. Halliwell B., Gutteridge J. M. C. *Hum. Toxicol.*, 1988, 4, 13.
15. Huijbers W. A. R., Schrijver J. e. a. *Eur. J. Pediatr.*, 1986, v. 145, 3, 170.
16. Lowry O. H., Rosenbrough N. S., Farr A. L., Randall J. *Biol. Chem.*, 1952, 193, 1, 265.
17. Nishikimi N., Rao N. A., Yagi K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1972, V. 46, 2, 649.
18. Pinto R. E., Bartley W. *Biochem. J.*, 1969, 112, 109.
19. Yoshioka, Kawada, Shimada, Mori *Amer. J. Obstet. and Gynecol.*, 1979, 135, 3, 372.
20. Yoshioka, Motoyama, Yamasaki, Ando, Takehara, Yamasaki *Biol. Neonat.*, 1987, 52, 4, 223.

РЕФЕРАТ

УДК 615:612.32

Г. А. Минасян

## О РЕГУЛЯЦИИ ЖЕЛУДОЧНОЙ СЕКРЕЦИИ СОЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

Представлены различные пути регуляции желудочной секреции соляной кислоты, показаны механизмы действия известных антисекреторных фармакологических средств (блокаторы  $H_2$ -гистаминовых,  $M_1$ -холиновых, гастриновых рецепторов, карбоангидраза,  $H^+/K^+$ -АТФазы и др.). Показано, что желудочная секреция может эффективно контролироваться путем воздействия на такие функциональные блоки, как [фосфолипаза С—инозитолтрифосфат—диацилглицерол], [ $\beta_2$ -адренорецептор—аденилатциклаза—цАМФ], [кальций—фосфолипаза А—арахидоновая кислота], указаны препараты (соли лития,  $\beta_2$ -адреностимуляторы, блокаторы кальция), влияющие на эти блоки. Отмечено, что большинство стимуляторов и блокаторов желудочной секреции реализуют свое действие через модулирование: