

**Резюме**

Іванова Л.М., Сидоренко Ю.В., Бриц В.П., Пілієва О.В. Активність системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в сполученні з ішемічною хворобою серця.

У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в сполученні з ішемічною хворобою серця виявлено зниження активності ферментів системи антиоксидантного захисту - каталази і супероксиддисмутаз. При лікуванні загальноприйнятною терапією спостерігався певний позитивний ефект вивчених показників, але вони залишаються вірогідно відмінними від нормальних значень.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, патогенез, антиоксидантний захист.

**Резюме**

Іванова Л.Н., Сидоренко Ю.В., Бриц В.П., Пілієва Е.В. Активність ферментів системи антиоксидантної захисту у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с ишемической болезнью сердца.

У больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с ишемической болезнью сердца выявлено снижение активности ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) - каталазы и супероксиддисмутазы в крови. При лечении общепринятой терапией наблюдался некоторый положительный эффект изученных показателей, но они достоверно отличались от нормальных значений.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, патогенез, антиоксидантная защита.

**Summary**

Ivanova L.N., Sydorenko J.V., Brits V.P., Pilieva E.V. Activity of enzymes of antioxidant protection's system at patient with chronic obstructive pulmonary disease in combination with ischemic heart disease.

At patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with ischemic heart disease had the decline of activity of enzymes of antioxidant protection's (AOP) system - KT and SOD in blood. The realization of standard treatment don't provided normalization of activity of enzymes of AOP in blood.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, pathogenesis, antioxidant protection's system.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. Ю.М.Колчин

**ЗАВИСИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО СОСУДИСТОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ ОТ УРОВНЯ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

Картик Према Деви, В.В.Лазуренко, О.В.Мерцалова, О.Н.Аралов

Харьковский национальный медицинский университет

**Вступление**

По данным статистики, преэклампсия выявляется у 18-22% беременных [1, 10]; в специализированных стационарах высокого риска её частота достигает 28-30% [2, 3]. До настоящего времени данная патология остается одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности [4]. В структуре материнской смертности частота преэклампсии составляет 20-25% [1, 5]. Важным патогенетическим звеном в развитии позднего гестоза является поражение эндотелия спиралевидных сосудов матки, поэтому она и развивается лишь во время беременности, когда данные структуры функционируют особенно активно [1, 6]. В последнее время это тяжелое осложнение беременности стали связывать с появлением нейроспецифических белков (НСБ) мозга плода, которые обладают выраженной иммуногенной активностью и появляются у плода только после 22 нед. беременности, когда формируются структуры новой коры большого мозга плода [3, 7, 8, 9].

**Связь работы с научными программами, планами, темами.** Работа выполнена в рамках плановой комплексной Государственной программы "Разработка методов, лечения, диагностики та профилактики в перинатальной охороні плода та порушенні репродуктивної функції" (номер Государственной регистрации 0104U002231), согласно плана научных исследований кафедры акушерства и гинекологии №1 Харьковского национального медицинского университета.

**Целью** настоящего исследования стало определение зависимости показателей периферического сосудистого сопротивления в маточных артериях, в сосудах пуповины, в средней мозговой артерии плода и в спиралевидных артериях от уровня нейроспецифических белков, цитокинов и элементов клеточного иммунитета в крови беременных женщин с преэклампсией.

#### **Материалы и методы исследования**

Для достижения поставленной цели было обследовано 120 беременных в сроках 30-40 недель. I группу составили 30 (25%) женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа). Во II-а группу включено 40 (33,3%) беременных с лёгкой преэклампсией. II-б группу составили 30 (25%) беременных с преэклампсией средней степени тяжести. II-в группа состояла из 20 (16,7%) беременных с тяжёлой преэклампсией.

Для выявления уровня NSE в сыворотки беременных использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с применением фирменного набора для определения нейроспецифической энolahзы (NSE). Для количественного определения интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-10 (IL-10), фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) человека, в образцах сыворотки (плазмы) крови и культуральных жидкостях методом твердофазного иммуноферментного анализа использовались наборы реактивов фирмы ООО "Цитокин" г. Санкт-Петербург: "ИФА-IL-1", "ИФА-IL-2", "ИФА-IL-10" и "ИФА-TNF- $\alpha$ ". Программа иммунологических исследований включала определение популяционного и субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток крови методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител фирмы "Сорбент-ЛТД" (Москва).

Допплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях, в сосудах пуповины, в средней мозговой артерии плода и в спиралевидных артериях проводили датчиком с частотой 3,5 МГц на ультразвуковом приборе Medison 8000 SE в положении женщины лежа на спине по методике, разработанной [А.Н. Стрижаковым и др., 1990 г.]. В работе определялись: систолиадиастолическое отношение (СДО), пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР). Статистическая обработка проводилась с помощью программы Microsoft Excel 2000.

#### **Полученные результаты и их обсуждение**

В результате проведенного обследования было установлено, что при лёгкой степени гестоза средний уровень нейроспецифической энolahзы в крови почти в 2 раза выше, чем при физиологическом течении беременности и составляет соответственно  $7,3 \pm 1,0$  нг/мл и  $3,8 \pm 0,7$  нг/мл. При преэклампсии средней степени тяжести уровень нейроспецифических антигенов в 3 раза выше, чем в контрольной группе и составляет  $12,3 \pm 1,3$  нг/мл и 1,5 раза выше, чем у женщин с преэклампсией легкой степени. У женщин с тяжёлой преэклампсией показатель содержания нейроспецифических антигенов превышал более чем в 4 раза его уровень при физиологическом течении беременности и составил  $19,2 \pm 1,7$  нг/мл, он был также в 2,5 раза выше, чем при преэклампсии легкой степени и в 1,5 раза, чем при преэклампсии средней степени.

Нами была выявлена очень сильная корреляционная зависимость показателей уровня нейроспецифической энolahзы в крови исследуемых женщин с показателями цитокинового ряда. Коэффициент корреляции между количеством IL-1 и нейроантигенов составил 0,97, между IL-2 и нейроспецифической энolahзой 0,99, при сравнении показателей IL-10 и нейроантигенов он был -0,99. Несколько меньшая корреляционная зависимость наблюдалась между уровнем фактора некроза опухоли и содержанием нейроспецифической энolahзы в крови исследуемых женщин (0,62).

Эти показатели позволяют нам сделать вывод, что повышение содержания нейроантигенов в крови беременных женщин приводит к увеличению провоспалительных (IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ ) и снижению противовоспалительных (IL-10) компонентов цитокинового ряда, что может активно влиять на систему иммунного ответа организма матери, что мы и попытались оценить в наших дальнейших исследованиях.

Показательным было изменение уровней CD4+, CD8+ и CD16+. Коэффициент корреляции при сравнении показателей CD4+ (Т-лимфоцитов хелперов / индукторов) и нейроантигенов был 0,99. Корреляционная зависимость между уровнем CD8+ (Т-супрессоров) и содержанием нейроспецифической энolahзы в крови исследуемых женщин составила -0,99, при сравнении количества CD16+ (натуральных киллеров) и нейроантигенов она была 0,99.

Исходя из вышесказанного, можно вывести, что в ответ на увеличение провоспалительных (IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ ) и снижение противовоспалительных (IL-10) цитокинов при позднем гестозе, происходит снижение уровня T-супрессоров (CD8+), повышение T-хелперов/индукторов (CD4+) и NK-клеток (CD16+) у беременных с преэклампсией. Данные объекты иммунной системы обладают сильной цитотоксической активностью, которая может приводить к нарушению инвазии трофобласта в стенки спиралевидных артерий миометрия, нарушению их функционирования.

Для оценки данного влияния на сосуды фетоплацентарного комплекса нами было проведено доплерометрическое исследование кровотока в маточной артерии, спиралевидных артериях миометрия, артерии пуповины и средней мозговой артерии.

При оценке зависимости повышения доплерометрических показателей периферического сосудистого сопротивления в спиралевидных артериях у беременных с поздним гестозом и увеличением уровня нейроспецифической эналазы в крови этих женщин нами была выявлена сильная корреляционная связь с коэффициентами 0,84 (СДО и NSE), 0,995 (ПИ и NSE), 0,91 (ИР и NSE). Это даёт нам право утверждать, что повышение содержания нейроантигенов в крови беременных женщин с преэклампсией приводит к поражению стенок спиралевидных сосудов и нарушению кровообращения в них, что является одним из механизмов развития позднего гестоза.

Повышение периферического сосудистого сопротивления в маточной артерии у беременных с преэклампсией различной степени тяжести имело сильную корреляционную связь (0,98 (СДО), 0,99 (ПИ), 0,97 (ИР)) с увеличением аналогичных показателей в спиралевидных артериях у беременных с поздним гестозом. Такая же корреляция была выявлена и при сравнении повышения показателей доплерометрического исследования артерии пуповины и спиралевидных артерий у беременных с преэклампсией (0,86 (СДО), 0,99 (ПИ), 0,96 (ИР)). Эти данные свидетельствуют о развитии нарушений кровотока в спиралевидных артериях, приводящие к нарушению материнско-плацентарной и плодово-плацентарной систем кровообращения.

Допплерометрические показатели в среднемозговой артерии из-за резкого снижения периферического сосудистого сопротивления у беременных с преэклампсией лёгкой степени, которое связано с компенсаторной централизацией кровообращения плода, имели более низкую корреляционную связь с показателями в артерии пуповины (-0,66 (СДО), -0,17 (ПИ), -0,63 (ИР)). Но последующее повышение показателей периферического сосудистого сопротивления у беременных с преэклампсией различной степени тяжести имело сильную корреляционную зависимость от соответствующих показателей в артерии пуповины (0,99 (СДО), 0,99 (ПИ), 0,96 (ИР)), что позволяет нам утверждать о развитии гипоксии у плода вследствие нарушения плацентарно-плодового кровотока.

Оценивая повышение показателей периферического сосудистого сопротивления в группах беременных с поздним гестозом, была обнаружена сильная корреляционная связь с повышением уровня нейроспецифической эналазы в крови у женщин этих групп (0,96 (СДО), 0,97 (ПИ), 0,90 (ИР)).

#### Выводы

На основании проведенных исследований нами установлено, что в результате увеличения уровня нейроспецифической эналазы в крови плода, связанного с естественным развитием головного мозга и апоптозом нейротканей, повышается содержание нейроантигенов в крови матери. В ответ на это запускается система иммуноагрессии, увеличивается уровень провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ ) и снижается количество противовоспалительных интерлейкинов (IL-10). Эти иммунокомпетентные клетки приводят к повышению уровня CD4+ (T-хелперов) и CD16+ (натуральных киллеров), а также к снижению количества CD8+(T-супрессоров), что усиливает цитотоксическое воздействие иммунной системы на клетки сосудов маточно-плацентарного комплекса, поражаются спиралевидные артерии. При поражении клеток плаценты развивается фетоплацентарная недостаточность, которая приводит к гипоксии плода, что дает повышение количества нейроспецифической эналазы сначала в крови плода, а затем и в крови матери, что приводит опять к поражению спиралевидных сосудов матки, которое принимает активное участие в развитии преэклампсии.

**Перспективы дальнейших исследований:** изучить влияние уровня нейроспецифической эналазы на органы и системы беременных с преэклампсией, разработать патогенетически обоснованный метод лечения данной патологии.

### Литература

1. Айламазян Э. К. Гестоз: теория и практика / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 272 с.
2. Бабич Г. Н. Маркеры проницаемости гематоэнцефалического барьера при нейроинфекциях / Г. Н. Бабич, В. В. Белопасов // Нейроиммунология. - 2003. - Т. 1, № 1. - С. 51-56.
3. Сидорова И. С. Гестоз / И. С. Сидорова; [Учебное пособие]. - М.: Медицина, 2003. - 416 с.
4. Петрищев Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев. - СПб.: Издательство СПбГМУ, 2003 - 184 с.
5. Милованов А. П. Патологоанатомический анализ причин материнских смертей / А. П. Милованов. - М.: Медицина, 2003. - 76 с.
6. Макацария А. Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. - М.: РУССО, 2001. - 704 с.
7. Березин В. А. Специфические белки нервной ткани / В. А. Березин, Я. В. Белик. - Киев: Наукова думка, 1990. - 264 с.
8. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. - М.: Медицина, 2001. - 327 с.
9. Чехонин В. П. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов / Чехонин В. П., Дмитриева Т. Б., Жирков Ю. А. - М.: Медицина, 1999. - 416 с.
10. Токова З. З. Гестоз и материнская летальность / З. З. Токова, О. Г. Фролова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2005. - № 3. - С. 52-55.

### Резюме

**Картик Према Деви, Лазуренко В.В., Мерцалова О.В., Аралов О.Н.** Зависимость показателей периферического сосудистого сопротивления от уровня нейроспецифических белков у беременных с преэклампсией.

Нами было обследовано 120 беременных в сроках 30-40 недель с физиологическим течением беременности и с преэклампсией различной степени тяжести. При повышении содержания нейроантигенов в крови матери увеличивается уровень провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ ) и снижается количество противовоспалительных интерлейкинов (IL-10), что приводит к повышению уровня CD4+ (Т-хелперов) и CD16+ (натуральных киллеров), а также к снижению количества CD8+(Т-супрессоров), это усиливает цитотоксическое воздействие иммунной системы на клетки сосудов маточно-плацентарного комплекса и приводит к гипоксии плода, что дает повышение количества нейроспецифической эналазы сначала в крови плода, а затем и в крови матери.

**Ключевые слова:** беременность, поздний гестоз, преэклампсия, нейроспецифическая эналаза.

### Резюме

**Картік Према Деві, Лазуренко В. В., Мерцалова О. В., Аралов О. М.** Залежність показників периферичного судинного опору від рівня нейроспецифічних білків у вагітних із преєклампсією.

Нами було обстежено 120 вагітних у термінах 30-40 тижнів з фізіологічним перебігом вагітності й із преєклампсією різного ступеня важкості. При підвищенні вмісту нейроантигенів у крові матері збільшується рівень прозапальних цитокинів (IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ ) і знижується кількість протизапальних інтерлейкінів (IL-10), що приводить до підвищення рівня CD4+ (Т-Хелперів) і CD16+ (натуральних кілерів), а також до зниження кількості CD8+(Т-Супресорів), це підсилює цитотоксичний вплив імунної системи на клітини судин маточно-плацентарного комплексу й приводить до гіпоксії плода, що дає підвищення кількості нейроспецифічної еналази спочатку в крові плода, а потім і в крові матері.

**Ключові слова:** вагітність, пізній гестоз, преєклампсія, нейроспецифічна еналаза.

### Summary

**Kartik Prema Devi, Lazourenko V.V., Mertsalova O.V., Aralov O.N.** Dependence of peripheral vascular resistance on the level of neurospecific proteins in pregnant women with preeclampsia.

We have investigated 120 pregnancies of 30-40 weeks of gestation with physiological pregnancy and preeclampsia varying severity. With increasing content of neuroantibodies in maternal blood increases the levels of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ ) and reduced the number of anti-inflammatory interleukin (IL-10), which leads to increased levels of CD4 + (T helper) and CD16 + (natural killers), also reduces the number of CD8 + (T suppressor), thus enhancing the cytotoxic effects of immune system cells of vascular uteroplacental complex leading to fetal hypoxia, which allows increasing number of neurospecific enolase first in the fetal blood, and then in the maternal blood.

**Key words:** pregnancy, preeclampsia, neurospecific enolase.

**Рецензент:** д. мед. н., проф. В. В. Симрок