

УДК: 618.3-06:618.36-008.64

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

© А. А. Шевелькова¹, Э. К. Айламазян^{1,2}, И. И. Евсюкова²¹ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ;²ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

■ В работе изучены интенсивность окислительной модификации белков (ОМБ) и уровень восстановленных тиолов в крови в сопоставлении с функциональным состоянием эритроцитов при беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью (ХПН). Обследованы 31 беременная с ХПН, 41 женщина с физиологическим течением беременности и 37 небеременных женщин. Установлено, что при ХПН интенсивность индуцированной ОМБ и уровень восстановленных тиолов в крови значительно снижаются. Функциональное состояние эритроцитов при ХПН ухудшается и коррелирует с показателями ОМБ и уровнем тиолов. Таким образом, ОМБ, уровень восстановленных тиолов и функциональное состояние эритроцитов являются маркерами ХПН и могут быть использованы для ее диагностики и оценки эффективности терапии.

■ **Ключевые слова:** хроническая плацентарная недостаточность; свободно-радикальное окисление; окислительная модификация белков; тиолы; функциональное состояние эритроцитов.

FEATURES OF OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS AND ERYTHROCYTE FUNCTIONAL STATE IN PREGNANCY COMPLICATED BY PLACENTAL INSUFFICIENCY

© A. A. Shevelkova¹, E. K. Aylamazyan^{1,2}, I. I. Evsyukova²¹I. P. Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, Russia;²D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia

■ Protein oxidation intensity and reduced thiols level were studied in comparison with erythrocyte functional state in pregnancy complicated by placental insufficiency. 31 women with placental insufficiency, 41 healthy pregnant and 37 nonpregnant women were included. Induced protein oxidation intensity and reduced thiols level were shown to be decreased in pregnancy complicated by placental insufficiency. Erythrocyte functional state was also worsened. It correlated with protein oxidation intensity and reduced thiols level. So protein oxidation intensity, reduced thiols level and erythrocyte functional state were shown to be indicators of placental insufficiency and can be used to identify this pathology and to evaluate the effectiveness of treatment.

■ **Key words:** placental insufficiency; free radical oxidation; oxidative modification of proteins; thiols; erythrocyte functional state.

Известно, что одним из патогенетических механизмов формирования хронической плацентарной недостаточности (ХПН) является окислительный стресс, причина которого — избыточное образование активных форм кислорода и истощение механизмов антиоксидантной защиты [2, 8, 10].

Окислительная модификация белков (ОМБ), в результате которой изменяются структура, физико-химические и биологические свойства белковой молекулы, считается ранним и наиболее надежным индикатором окислительного стресса и поражений тканей при свободно-радикальной патологии [4]. Диагностика окислительного стресса невозможна без учета состояния антиоксидантной

системы (АОС) организма. Одним из основных показателей, характеризующих работу многих ее компонентов, считается уровень в крови восстановленных тиолов, которые являются низкомолекулярными антиоксидантами и проявляют как антирадикальное, так и антиперекисное действие. Кроме того, они являются кофакторами глутатионовых ферментов (глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и др.), участвующих в антиоксидантной защите организма [1, 4, 12, 29]. В литературе имеются единичные сведения, касающиеся особенностей ОМБ [9, 19, 30] или содержания восстановленных тиолов [33] при беременности, осложненной ХПН или задержкой внутриутробного развития плода (ЗВРП).

Одним из интегральных показателей про-оксидантно-антиоксидантного равновесия в организме считается качественный состав эритроцитов и их деформационные характеристики [5], изменение которых наблюдается в результате окислительного повреждения структурных элементов (белков, липидов) эритроцитарной мембраны. Однако сведения о функциональном состоянии эритроцитов при физиологической и осложненной ХПН беременности немногочисленны и противоречивы [15, 22, 24, 31].

Цель настоящей работы — изучить интенсивность ОМБ и уровень восстановленных тиолов в крови в сопоставлении с функциональным состоянием эритроцитов при беременности, осложненной ХПН.

Материалы и методы исследований

В настоящее исследование включены 109 женщин. Основную группу составили 72 беременные (средний возраст $29,00 \pm 0,68$ лет), которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли женщины ($n=31$), беременность у которых осложнилась ХПН, во вторую — здоровые женщины ($n=41$) с физиологическим течением беременности. Контрольную группу составили 37 здоровых небеременных женщин (средний возраст $27,81 \pm 0,92$ года).

Диагноз ХПН во время беременности устанавливали на основании клинического обследования, данных соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, анализа течения настоящей беременности, данных ультразвуковой фетометрии и доплерометрии. Наличие субкомпенсированной формы ХПН было подтверждено гистологическим исследованием плаценты. Критериями исключения для всех групп являлись многоплодная беременность, курение, сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, перенесенные менее чем за 2 недели до обследования острое респираторное или обострение хронического заболевания.

Забор крови для исследования проводили в утренние часы: у пациенток основной группы — в третьем триместре беременности ($36,76 \pm 0,35$ нед.), у женщин контрольной группы — на 7–10 день менструального цикла. Для определения уровня ОМБ и восстановленных тиолов использовали образцы венозной крови, для оценки функционального состояния эритроцитов — образцы капиллярной крови.

Для количественного определения продуктов ОМБ применяли метод, описанный Levine R. L. et al. (1990), в модификации Дубининой Е. Е. и соавт. (1995), основанный на реакции взаи-

модействия карбонильных производных окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов, которые регистрировали спектрофотометрически [4, 21]. Продукты реакции, образовавшиеся на стадии инициации процесса, регистрировали при длине волны 270 нм, а на стадии элонгации — при 363 нм. Количество продуктов ОМБ выражали в единицах оптической плотности, рассчитанной на 1 мг белка (Е/мг белка). Для оценки индуцированной ОМБ использовали величину приращения ОМБ, вычитая из значений, полученных в пробе после стимуляции реактивом Фентона, значения спонтанной ОМБ. Спонтанная ОМБ является показателем, характеризующим базальный уровень окисленных белков. Индуцированная ОМБ указывает на наличие субстрата для свободно-радикальных процессов, то есть является показателем устойчивости системы к переокислению.

Количество восстановленных тиолов определяли по методу Соколовского В. В. и соавт. [11]. Результаты выражали в мкМ в расчете на 1 мл.

Для оценки функционального состояния эритроцитов применяли метод, основанный на свойствах эритроцитов увеличивать объем и гемолизировать при помещении в аммонийную среду ($140 \text{ mM NH}_4\text{Cl}$, 5 mM глюкозы, 5 mM KCl , 1 mM CaCl_2 , 5 mM HEPES). Оценка количества подвергшихся гемолизу красных клеток крови осуществляли с помощью техники малоуглового светорассеяния [25]. Этот метод позволяет количественно оценить популяцию клеток с хорошими деформационными свойствами и одновременно определить долю вступивших в стадию апоптоза и не способных гемолизировать эритроцитов и, следовательно, прогнозировать их функциональную активность [7]. Кинетику гемолиза в аммонийной среде характеризовали рядом параметров: %gem — процент гемолизированных эритроцитов, Vgem — максимальная скорость гемолиза (%/сек), Tgem — время достижения максимальной скорости гемолиза (с). Высокий процент эритроцитов, подвергшихся гемолизу в аммонийной среде, указывает на их хорошую деформируемость.

Методы описательной статистики включали среднюю арифметическую величину (M), среднее квадратическое отклонение (σ) и среднюю ошибку средней величины (m). Достоверность различий независимых выборок оценивали, используя критерий Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязей между показателями, оценки их силы и направления применяли непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Различия считались достоверными при уровне зна-

Таблица 1

Частота экстрагенитальной патологии у обследованных беременных

Заболевания	Первая группа (n=31), %	Вторая группа (n=41), %	P
Сердечно-сосудистая система	38,71 (n=12)	9,76 (n=4)	<0,01
Мочевыделительная система	45,16 (n=14)	17,07 (n=7)	<0,01
Желудочно-кишечный тракт	35,48 (n=11)	24,39 (n=10)	>0,05
Эндокринная система	70,97 (n=22)	19,51 (n=8)	<0,01
Иммунная система	51,61 (n=16)	26,83 (n=11)	<0,05
Патология трех и более функциональных систем	58,07 (n=18)	7,32 (n=3)	<0,01

P — достоверность различий между показателями первой и второй групп

чимости $p < 0,05$. Статистическую обработку материала проводили с помощью стандартного приложения прикладных программ «Statistica» для персонального компьютера.

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты исследования показали, что у беременных с ХПН наблюдается высокая частота экстрагенитальной патологии (табл. 1). Из таблицы 1 видно, что у них преобладали заболевания эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем. Стоит отметить, что патология трех и более функциональных систем организма у пациенток с ХПН встречалась в 8 раз чаще, чем у женщин с физиологическим течением беременности, что могло быть причиной развития этого осложнения. Кроме того, 74% пациенток первой группы и лишь 44% беременных второй группы ($p < 0,05$) имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (невынашивание беременности, бесплодие, хронические урогенитальные инфекции, нарушение менструального цикла, миома матки, эндометриоз).

Результаты исследования показателей ОМБ и уровня восстановленных тиолов в крови представлены в таблице 2. Видно, что интенсивность спонтанной ОМБ у пациенток с ХПН имеет тенденцию к повышению в 1,4 раза по сравнению с этим показателем у здоровых беременных, а интенсивность индуцированной ОМБ у них значительно меньше, что свидетельствует об истощении резерва белков для окисления. В то же время при отсутствии ХПН содержание продуктов ОМБ у беременных существенно не отличается от такового у небеременных женщин.

При ХПН значительно снижается уровень восстановленных тиолов (табл. 2), что в сочетании с уменьшением резервов белков для окисления указывает на развитие окислительного стресса и истощение АОС.

Результаты определения функционального состояния эритроцитов представлены в таблице 3. Видно, что при ХПН происходит значительное снижение процента эритроцитов, подвергшихся гемолизу в аммонийной среде. При физиологической беременности, напротив, наблюдается повышение этого показателя, то есть функциональное состояние эритроцитов улучшается.

Таблица 2

Показатели окислительной модификации белков и уровня восстановленных тиолов в крови у обследованных женщин (M±m)

Показатели	Окислительная модификация белков, Е/мг белка				Восстановленные тиолы, мкМ/л
	Стадия инициации		Стадия элонгации		
	Спонтанная	Индукцированная	Спонтанная	Индукцированная	
Первая (n=31)	0,041±0,006	0,115±0,010	0,030±0,005	0,122±0,009	0,269±0,008
Вторая (n=41)	0,031±0,004	0,136±0,009	0,021±0,002	0,157±0,007	0,301±0,007
Контрольная (n=37)	0,025±0,004	0,125±0,010	0,017±0,002	0,147±0,007	0,419±0,014
P1	>0,05	<0,05	>0,05	<0,01	<0,01
P2	<0,05	>0,05	<0,01	<0,05	<0,001
P3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001

P1 — достоверность различий между показателями первой и второй групп, P2 — первой и контрольной групп, P3 — второй и контрольной групп

Таблица 3

Параметры гемолиза эритроцитов при аммонийной нагрузке у обследованных женщин (M±m)

Показатели Группы	Доля эритроцитов, подвергшихся гемолизу, %	Скорость гемолиза, %/с	Время гемолиза, с
Первая (n=31)	68,75±2,59	0,89±0,08	35,43±5,30
Вторая (n=41)	78,46±1,92	1,01±0,05	36,11±4,11
Контрольная (n=37)	72,90±1,62	0,48±0,08	86,02±12,62
P1	<0,01	>0,05	>0,05
P2	>0,05	<0,01	<0,01
P3	<0,05	<0,001	<0,001

P1 — достоверность различий между показателями первой и второй групп, P2 — первой и контрольной групп, P3 — второй и контрольной групп

Таблица 4

Коэффициент корреляции Спирмена (R) между показателями ОМБ, уровнем восстановленных тиолов и параметрами гемолиза эритроцитов в аммонийной среде при хронической плацентарной недостаточности

Показатель	Окислительная модификация белков				Восстановленные тиолы
	Стадия инициации		Стадия элонгации		
	спонтанная	индуцированная	спонтанная	индуцированная	
Количество эритроцитов, подвергшихся гемолизу	R=-0,38	R=0,43	R=-0,52	R=0,50	R=0,39

В таблице указаны статистически значимые (p<0,05) коэффициенты корреляции

Корреляционный анализ показал (табл. 4), что при увеличении интенсивности спонтанной и уменьшении индуцированной ОМБ происходит снижение числа эритроцитов, подвергшихся гемолизу в аммонийной среде. Степень снижения этого показателя коррелирует также с уменьшением уровня восстановленных тиолов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при осложнении беременности ХПН наблюдается усиление процессов ОМБ и истощение глутатион-зависимого звена АОС, что указывает на участие процессов свободно-радикального окисления белков в патогенезе этого осложнения. В литературе мы встретили единичные сведения об увеличении количества продуктов ОМБ в крови беременных с ЗВРП [19], а также в плаценте при ХПН [9]. Другие исследователи [33] указывают на снижение уровня восстановленных тиолов в крови при ЗВРП.

Одной из причин усиления окислительных процессов можно считать наличие соматической патологии у беременных первой группы. Известно, что даже вне беременности заболевания сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной, иммунной систем сопровождаются нарушением прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме [14, 23, 26, 32]. При беременности происходит перестройка работы многих функциональных систем, в том числе про- и антиоксидантной, что было показано в нашем предыдущем исследовании [13] и ряде работ других авторов [3, 20, 28, 29]. Поэтому можно по-

лагать, что наличие множественной соматической патологии (трех и более функциональных систем) играет роль в развитии окислительного стресса при беременности.

Известно, что ранней мишенью свободно-радикального окисления являются белки эритроцитов (гемоглобин, белки мембраны) [5]. У пациенток с ХПН обнаружено значительное уменьшение количества эритроцитов, подвергшихся гемолизу в аммонийной среде. Эти результаты согласуются с данными литературы [31] и свидетельствуют о снижении доли клеток с хорошими деформационными свойствами в результате их вступления в стадию апоптоза. Такие изменения могут играть роль в развитии ХПН за счет ухудшения реологических свойств крови и снижения эффективности капиллярного кровотока в ворсинах хориона [17, 18]. У здоровых беременных, напротив, наблюдается улучшение функционального состояния эритроцитов, что можно рассматривать как приспособительный механизм, развивающийся в организме при физиологической беременности и направленный на создание и поддержание эффективной плацентарной микроциркуляции и нормального развития плода.

Важно также отметить выявленную нами взаимосвязь показателей ОМБ и уровня восстановленных тиолов в крови с функциональным состоянием эритроцитов. Это согласуется с литературными сведениями о том, что качественный состав эритроцитов является одним из значимых показателей прооксидантно-антиоксидантного равновесия в организме [5].

Известно, что, кроме эритроцитарных белков, окислительной деструкции подвергаются и белки плаценты [9], что способствует развитию ХПН. Функциональное состояние плаценты во многом определяется состоянием ее белкового компонента. Так, известно, что белки-транспортёры обеспечивают поступления макронутриентов через плацентарную мембрану к плоду [16, 27]. Белки, входящие в состав рецепторов гормонов и факторов роста, участвуют в регуляции роста плаценты и плода [27]. Изменение этих рецепторов осложняет реализацию биологических эффектов гормонов и факторов роста, которая зависит не только от содержания самого гормона, но и от количества рецепторного белка, а также сохранения нативной структуры рецептора, определяющей сродство к гормону [6]. Синтетическая функция и метаболизм плаценты также тесно связаны с активностью белков, входящих в состав различных ферментов. Митохондриальные белки ответственны за энергетический потенциал клеток плаценты. Изменение структуры негистоновых белков хроматина, являющихся регуляторами биологической активности ДНК, может оказывать негативное влияние на метаболические процессы в плаценте [9]. Следовательно, изменение структуры, физико-химических и биологических свойств белковых молекул, происходящее в результате их окислительной модификации, может приводить к развитию ХПН.

Таким образом, полученные результаты указывают на роль ОМБ в патогенезе ХПН. Показатели индуцированной ОМБ и уровень восстановленных тиолов, а также функциональное состояние эритроцитов являются маркерами этого осложнения беременности и могут быть использованы для диагностики ХПН и контроля эффективности применяемой терапии.

Статья представлена М. А. Тарасовой,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Абрамченко В. В., Костюшов Е. В., Щербина Л. А. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. СПб.: Logos; 1995.
2. Арутюнян А. В., Шестопалов А. В., Буштырева И. О., Микашинович З. И. Биохимические механизмы формирования плаценты при физиологической и осложненной беременности. СПб.; 2010.
3. Бурмистров О. С., Опарина Т. И., Арутюнян А. В. Изменение чувствительности белков сыворотки крови к окислению при беременности. Жур. акуш. и жен. бол. 2004; 53 (3): 11–3.
4. Дубинина Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Медицинская пресса; 2006.
5. Зинчук В. В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты. Успехи физиологических наук. 2001; 32(3): 66.
6. Коколина В. Ф., Картелишев А. В., Васильева О. А. Фетоплацентарная недостаточность: руководство для врачей. М.: МЕДПРАКТИКА; 2006.
7. Миндукшев И. В., Кривошлык В. В., Добрылко И. А., Гончаров Н. В., Вивуланец Е. В., Кузнецов С. В., Кривченко А. И. Нарушение деформационных и транспортных характеристик эритроцитов при развитии у них апоптоза. Биологические мембраны. 2010; 27 (1): 28–38.
8. Павлова Н. Г., Аржанова О. Н., Зайнулина М. С., Колобов А. В. Плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие. СПб.: Изд-во Н-Л; 2007.
9. Погорелова Т. Н., Орлов В. И., Крукиер И. И., Друkker Н. А. Фосфорилирование и карбонилирование белков плаценты при нормальной и осложненной гестации. Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2009; 147 (4): 459–62.
10. Прокопенко В. М. Про- и антиоксидантная системы при дисфункции плаценты. Автореф. дис... д-ра биол. наук. СПб.; 2011.
11. Соколовский В. В., Кузьмина В. С., Москадынова Г. А., Петрова Н. Н. Спектрометрическое определение тиолов в сыворотке крови. Клиническая лабораторная диагностика. 1997; 11: 20–1.
12. Соколовский В. В. Тиоловые соединения в биохимических механизмах жизнедеятельности. В кн.: Тиоловые соединения в биохимических механизмах патологических процессов. Сб. науч. тр. Л.; 1979: 5–9.
13. Шевелькова А. А., Вьюшина А. В. Окислительная модификация белков и содержание тиолов в крови при физиологически протекающей беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2012; 61 (4): 109–12.
14. Alves J. D., Grima B. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a gateway to atherosclerosis. Curr. Rheumatol. Rep. 2003; 5 (5): 383–90.
15. Bollini A., Hernandez G., Bravo Luna M., Cinara L., Rasia M. Study of intrinsic flow properties at the normal pregnancy second trimester. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2005; 33(2): 155–61.
16. Brett K. E., Ferraro Z. M., Yockell-Lelievre J., Gruslin A., Adamo K. B. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. Int. J. Mol. Sci. 2014; 15(9): 16153–85.
17. Eguchi K., Sawai T., Mizutani Y. Erythrocyte deformability of nonpregnant, pregnant, and fetal blood. J. Perinat. Med. 1995; 23 (4): 301–6.
18. Kaibara M., Marumoto Y., Kobayashi T. Erythrocyte filterability and fetal development in normal pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1985; 152 (6, Pt 1): 719–20.
19. Karowicz-Bilinska A., Marszalek M., Kowalska-Koprek U., Suzin J., Sieroszewski P. [Plasma carbonyl group concentration in pregnant women with IUGR treated by L-arginine and acetylsalicylic acid]. Ginekol. Pol. 2004; 75 (1): 15–20. (in Polish).
20. Leal C. A., Schetinger M. R., Leal D. B., Morsch V. M., da Silva A. S., Rezer J. F., de Baires A. V., Jaques J. A. Oxidative stress and antioxidant defenses in pregnant women. Redox Rep. 2011; 16 (6): 230–6.

21. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N., Amici A., Climent I., Lenz A.G., Ahn B.W., Shattell S., Stadtman E.R. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods of enzymology*. 1990; 186: 464–78.
22. Lukacin S., Rychnavsky J., Mojzis J., Mirossay L., Jurcova E., Nicak A. Changes of erythrocyte microrheology during normal pregnancy and after delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1996; 66 (2): 125–8.
23. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Nicotera A., Parisi E., Di Rosa G., Gitto E., Arrigo T. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 16(1): 378–400.
24. Martinez-Morales S., Bonillo-Perales A., Munoz-Hoyos A., Puertas-Prieto A., Uberos-Fernandez J., Molina-Carballo A., Bonillo-Perales J.C., Sabatel-Lopez R. The influence of maternal erythrocyte deformability on fetal growth, gestational age and birthweight. *J. Perinat. Med.* 1999; 27 (3): 166–72.
25. Mindukshev I.V., Krivoshlyk V.V., Ermolaeva E.E., Dobrylko I.A., Senchenkov E.V., Goncharov N.V., Jenkins R.O., Krivchenko A.I. Necrotic and apoptotic volume changes of red blood cells investigated by low-angle light scattering technique. *Spectroscopy*. 2007; 21 (2): 105–20.
26. Montezano A.C., Dulak-Lis M., Tsiropoulou S., Harvey A., Briones A.M., Touyz R.M. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31 (5): 631–41.
27. Murphy V.E., Smith R., Giles W.B., Clifton V.L. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr. Rev.* 2006; 27 (2): 141–69.
28. Ozkan Y., Yardim-Akaydin S., Erdem A., Simsek B. Variability of total thiol compounds, oxidative and nitrosative stress in uncomplicated pregnant women and nonpregnant women. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285 (5): 1319–24.
29. Rajmakers M.T.M., Peters W.H.M., Steegers E.A.P., Poston L. Amino thiols, detoxification and oxidative stress in preeclampsia and other disorders of pregnancy. *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11 (6): 711–34.
30. Saker M., Soulimane Mokhtari N., Merzouk S.A., Merzouk H., Belarbi B., Narce M. Oxidant and antioxidant status in mothers and their newborns according to birthweight. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 141 (2): 95–9.
31. Schauf B., Lang U., Stute P., Schneider S., Dietz K., Aydeniz B., Wallwiener D. Reduced red blood cell deformability, an indicator for high fetal or maternal risk, is found in preeclampsia and IUGR. *Hypertens. Pregnancy.* 2002; 21 (2): 147–60.
32. Small D.M., Coombes J.S., Bennett N., Johnson D.W., Gobe G.C. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2012; 17 (4): 311–21.
33. Toy H., Camuzcuoglu H., Arioiz D.T., Kurt S., Celik H., Aksoy N. Serum prolidase activity and oxidative stress markers in pregnancies with intrauterine growth restricted infants. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2009; 35 (6): 1047–53.
2. Arutyunyan A.V., Shestopalov A.V., Bushtyeva I.O., Mikhaylovich Z.I. *Biokhimicheskie mekhanizmy formirovaniya platsenty pri fiziologicheskoy i oslozhnennoy beremennosti*. [Biochemical mechanisms of placental formation in physiological and complicated pregnancy] SPb.; 2010. (in Russian).
3. Burmistrov O.S., Oparina T.I., Arutyunyan A.V. *Izmenenie chuvstvitel'nosti belkov syvorotki krovi k oksigeniyu pri beremennosti*. [The alteration of serum protein sensibility to oxidation in pregnancy] *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2004; 53 (3): 11–3. (in Russian).
4. Dubinina E.E. *Produkty metabolizma kisloroda v funktsional'noy aktivnosti kletok (zhizn' i smert', sozidanie i razrushenie)*. Fiziologicheskie i kliniko-biokhimicheskie aspekty. [Oxygen metabolism products in cell functional activity (life and death, creation and destruction). Physiological, clinical and biochemical points] SPb.: Meditsinskaya pressa; 2006. (in Russian).
5. Zinchuk V.V. *Deformiruemost' eritrotsitov: fiziologicheskie aspekty*. [Erythrocyte deformability: physiological points] *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2001; 32 (3): 66. (in Russian).
6. Kokolina V.F., Kartelisev A.V., Vasil'eva O.A. *Fetoplatsentarnaya nedostatochnost': rukovodstvo dlya vrachey*. [Fetoplacental insufficiency: tutorial for doctors] M.: MEDPRAKTIKA; 2006. (in Russian).
7. Mindukshev I.V., Krivoshlyk V.V., Dobrylko I.A., Goncharov N.V., Vivulanets E.V., Kuznetsov S.V., Krivchenko A.I. *Narushenie deformatsionnykh i transportnykh kharakteristik eritrotsitov pri razvitiu u nikh apoptoza*. [Alteration of deformation and transport erythrocyte features in case of apoptosis development] *Biologicheskie membrany*. 2010; 27 (1): 28–38. (in Russian).
8. Pavlova N.G., Arzhanova O.N., Zaynulina M.S., Kolobov A.V. *Platsentarnaya nedostatochnost': uchebno-metodicheskoe posobie*. [Placental insufficiency: educational and instructional tutorial] SPb.: Izd-vo N-L; 2007. (in Russian).
9. Pogorelova T.N., Orlov V.I., Krukier I.I., Drukker N.A. *Fosforilirovanie i karbonilirovanie belkov platsenty pri normal'noy i oslozhnennoy gestatsii*. [Phosphorylation and carbonylation of placental proteins in normal and complicated pregnancy] *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2009; 147 (4): 459–62. (in Russian).
10. Prokopenko V.M. *Pro- i antioksidantnaya sistema pri disfunktsii platsenty*. [Pro- and antioxidant systems in placental dysfunction] *Avtoref. dis... dokt. biol. nauk*. SPb.; 2011. (in Russian).
11. Sokolovskiy V.V., Kuz'mina V.S., Moskadynova G.A., Petrova N.N. *Spektrometricheskoe opredelenie tiolov v syvorotke krovi*. [Spectrometric detection of thiols in blood serum] *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1997; 11: 20–1. (in Russian).
12. Sokolovskiy V.V. *Tiolovye soedineniya v biokhimicheskikh mekhanizmach zhiznedeyatel'nosti*. [Thiol compounds in biochemical mechanisms of vital activity] *V kn.: Tiolovye soedineniya v biokhimicheskikh mekhanizmach patologicheskikh protsessov*: Sb. nauch. tr. L.; 1979: 5–9. (in Russian).
13. Shevelkova A.A., Vyushina A.V. *Okislitel'naya modifikatsiya belkov i sodержание tiolov v krovi pri fiziologicheskoy i patologicheskoy beremennosti*. [Oxidative modification of proteins and content of thiols in blood in physiological pregnancy] *Zhur-*

References

1. Abramchenko V.V., Kostyushov E.V., Shcherbina L.A. *Antioxidanty i antigipoksanty v akusherstve*. [Antioxidants and antihypoxants in obstetrics] SPb.: Logos; 1995. (in Russian).

- nal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2012; 61 (4): 109–12. (in Russian).
14. Alves J.D., Grima B. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: a gateway to atherosclerosis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2003; 5 (5): 383–90.
 15. Bollini A., Hernandez G., Bravo Luna M., Cinara L., Rasia M. Study of intrinsic flow properties at the normal pregnancy second trimester. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2005; 33 (2): 155–61.
 16. Brett K.E., Ferraro Z.M., Yockell-Lelievre J., Gruslin A., Adamo K.B. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15 (9): 16153–85.
 17. Eguchi K., Sawai T., Mizutani Y. Erythrocyte deformability of nonpregnant, pregnant, and fetal blood. *J. Perinat. Med.* 1995; 23 (4): 301–6.
 18. Kaibara M., Marumoto Y., Kobayashi T. Erythrocyte filterability and fetal development in normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 152 (6, Pt 1): 719–20.
 19. Karowicz-Bilinska A., Marszalek M., Kowalska-Koprek U., Suzin J., Sieroszewski P. [Plasma carbonyl group concentration in pregnant women with IUGR treated by L-arginine and acetylsalicylic acid]. *Ginekol. Pol.* 2004; 75 (1): 15–20. (in Polish).
 20. Leal C.A., Schetinger M.R., Leal D.B., Morsch V.M., da Silva A.S., Rezer J.F., de Baires A.V., Jaques J.A. Oxidative stress and antioxidant defenses in pregnant women. *Redox Rep.* 2011; 16 (6): 230–6.
 21. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N., Amici A., Climent I., Lenz A.G., Ahn B.W., Shaltiel S., Stadtman E.R. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods of enzymology.* 1990; 186: 464–78.
 22. Lukacin S., Rychnavsky J., Mojzis J., Mirossay L., Jurcova E., Nicak A. Changes of erythrocyte microrheology during normal pregnancy and after delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1996; 66 (2): 125–8.
 23. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Nicotera A., Parisi E., Di Rosa G., Gitto E., Arrigo T. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 16 (1): 378–400.
 24. Martinez-Morales S., Bonillo-Perales A., Munoz-Hoyos A., Puertas-Prieto A., Uberos-Fernandez J., Molina-Carballo A., Bonillo-Perales J.C., Sabatel-Lopez R. The influence of maternal erythrocyte deformability on fetal growth, gestational age and birthweight. *J. Perinat. Med.* 1999; 27 (3): 166–72.
 25. Mindukshev I.V., Krivoslyk V.V., Ermolaeva E.E., Dobylyko I.A., Senchenkov E.V., Goncharov N.V., Jenkins R.O., Krivchenko A.I. Necrotic and apoptotic volume changes of red blood cells investigated by low-angle light scattering technique. *Spectroscopy.* 2007; 21 (2): 105–20.
 26. Montezano A.C., Dulak-Lis M., Tsiropoulou S., Harvey A., Briones A.M., Touyz R.M. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31 (5): 631–41.
 27. Murphy V.E., Smith R., Giles W.B., Clifton V.L. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr. Rev.* 2006; 27 (2): 141–69.
 28. Ozkan Y., Yardim-Akaydin S., Erdem A., Simsek B. Variability of total thiol compounds, oxidative and nitrosative stress in uncomplicated pregnant women and nonpregnant women. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285 (5): 1319–24.
 29. Rajmakers M.T.M., Peters W.H.M., Steegers E.A.P., Poston L. Amino thiols, detoxification and oxidative stress in preeclampsia and other disorders of pregnancy. *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11 (6): 711–34.
 30. Saker M., Soulimane Mokhtari N., Merzouk S.A., Merzouk H., Belarbi B., Narce M. Oxidant and antioxidant status in mothers and their newborns according to birthweight. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 141 (2): 95–9.
 31. Schauf B., Lang U., Stute P., Schneider S., Dietz K., Aydeniz B., Wallwiener D. Reduced red blood cell deformability, an indicator for high fetal or maternal risk, is found in preeclampsia and IUGR. *Hypertens. Pregnancy.* 2002; 21 (2): 147–60.
 32. Small D.M., Coombes J.S., Bennett N., Johnson D.W., Gobe G.C. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2012; 17 (4): 311–21.
 33. Toy H., Camuzcuoglu H., Arioz D.T., Kurt S., Celik H., Aksoy N. Serum prolidase activity and oxidative stress markers in pregnancies with intrauterine growth restricted infants. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2009; 35 (6): 1047–53.

■ Адреса авторов для переписки

Шевелькова Анна Александровна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии. ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп.44. **E-mail:** gavriloaa@mail.ru.

Айламазян Эдуард Карпович — академик РАМН, з.д.н., профессор. Заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Евсюкова Инна Ивановна — д.м.н., профессор, руководитель отделения физиологии и патологии новорожденных детей. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** eevs@yandex.ru.

Shevelkova Anna Aleksandrovna — post-graduate student. I.P. Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, 197022, St. Petersburg, L. Rentgen St., 12, build 44, Russia. **E-mail:** gavriloaa@mail.ru.

Aylamazyan Eduard Karpovich — academician, professor. Head of the Dep. of obstetrics, gynecology and reproductology, I.P. Pavlov First State Medical University of St. Petersburg. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Evsyukova Inna Ivanovna — MD, professor, the head of the Department of physiology and pathology of newborns. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** eevs@yandex.ru.