

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 618.396-039.41-092:612.112]-073.537.9

Покаленьева М.Ш.¹, Нестерова А.М.², Соснова Е.А.¹, Болевич С.Б.¹, Проскурнина Е.В.³**ОКСИДАТИВНЫЙ СТАТУС ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ**¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва;²Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова ФГУ «Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» РАН, 119333, г. Москва;³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119991, г. МоскваДля корреспонденции: Покаленьева Мария Шамильевна — аспирант ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), e-mail: mari.pokaleneva@mail.ru

Привычное невынашивание беременности является одной из наиболее актуальных проблем в акушерстве и гинекологии. Проведено исследование антиоксидантной активности плазмы крови методом кинетической хемилюминесценции, определение триптофановой флуоресценции использовали для оценки окислительной модификации альбумина. В исследовании приняли участие 28 беременных женщин с угрозой прерывания беременности (УПБ), у 19 из которых был установлен диагноз привычного невынашивания, и у 9 женщин — неразвивающейся беременности (НБ). В группу контроля 1 (К1) включили 61 женщину с нормальным течением беременности, в группу контроля 2 (К2) — 22 небеременные женщины, в группу контроля 3 (К3) — 5 женщин после самопроизвольного выкидыша (до 22 нед). Результаты показали, что после самопроизвольного аборт происходит снижение антиоксидантной ёмкости плазмы, что свидетельствует о развитии окислительного стресса; напротив, у женщин с неразвивающейся беременностью антиоксидантная ёмкость была выше. При определении доли окисленного альбумина у всех пациенток, кроме небеременных женщин, отмечались отрицательные значения, указывающие на наличие специфических антител или, возможно, цитокинов, обладающих триптофановой флуоресценцией.

Ключевые слова: окислительная модификация альбумина; антиоксидантная активность; окислительный стресс; привычное невынашивание беременности.

Для цитирования: Покаленьева М.Ш., Нестерова А.М., Соснова Е.А., Болевич С.Б., Проскурнина Е.В. Оксидативный статус плазмы крови при привычном невынашивании беременности. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2017; 4(4): 214—219. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-4-214-219>

Pokaleneva M.Sh.¹, Nesterova A.M.², Sosnova E.A.¹, Bolevich S.B.¹, Proskurnina E.V.³**OXIDATIVE STATUS OF BLOOD PLASMA IN REFRACTORY PREGNANCY LOSS**¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation;²A.V. Shubnikov Institute of Crystallography of the Federal Research Center «Crystallography and photonics» of RAS, Moscow, 119333, Russian Federation;³Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234, Russian Federation

The habitual miscarriage of the pregnancy is one of the most urgent problems in obstetrics and gynecology. There was performed a study of the antioxidant activity of blood plasma by kinetic chemiluminescence, the determination of tryptophan fluorescence was used to evaluate the oxidative modification of albumin. The study included 28 pregnant women with the threat of abortion (TA), 19 of them had a diagnosis of habitual miscarriage, and 9 women — an undeveloped pregnancy. The control group 1 included 61 women with normal pregnancy, the control group 2 — 22 non-pregnant women, control group 3 — 5 women after spontaneous miscarriage (up to 22 weeks). The results showed spontaneous abortion to be followed by the decline in the antioxidant capacity of the plasma, which indicates to the development of oxidative stress; on the contrary, in women with an undeveloped pregnancy, the antioxidant capacity was higher. In the determination of the proportion of oxidized albumin in all patients, but nonpregnant women, there were noted negative values indicating to the presence of specific antibodies or, possibly, cytokines possessing tryptophan fluorescence.

Key words: oxidative modification of albumin; antioxidant activity; oxidative stress; habitual miscarriage of pregnancy.

For citation: Pokaleneva M.Sh., Nesterova A.M., Sosnova E.A., Bolevich S.B., Proskurnina E.V. Oxidative status of blood plasma in refractory pregnancy loss. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2017; 4(4): 214—219. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-4-214-219>

For correspondence: Marya Sh. Pokaleneva, MD, postgraduate student of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: mari.pokaleneva@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 23.10.2017

Accepted 30.10.2017

Введение

Невынашивание беременности — одна из основных проблем современного акушерства и гинекологии. Несмотря на успехи в диагностике и лечении, частота дан-

ной патологии неуклонно растёт и не имеет тенденции к снижению. Особого внимания заслуживает привычное невынашивание беременности (ПНБ) ввиду своего влияния на уровень рождаемости, репродуктивное и

психологическое здоровье женщин. Частота невынашивания беременности составляет 15—27% от общего числа всех выявленных беременностей, при этом на долю ПНБ приходится около 5—20%. К наиболее частым причинам ПНБ относят эндокринные, генетические, иммунологические, гемостазиологические нарушения репродуктивной системы, бактериальные и вирусные инфекции [1, 2]. Однако имеется группа пациенток, генез ПНБ у которых не ясен — это идиопатические причины, и это свидетельствует о других возможных патофизиологических механизмах, запускающих цепочку реакций, приводящих к выкидышу. Эмпирический подход к выбору терапии у таких пациенток не позволяет спрогнозировать и снизить частоту ПНБ [3, 4].

В последние годы сфера научных интересов исследователей сместилась к роли иммунологических нарушений между организмом матери и развивающимся плодом [5]. Иммунные механизмы, опосредующие выкидыши и преждевременные роды, в том числе при инфекционной патологии, остаются малоизученными. Большой интерес представляет изучение при беременности особой популяции лимфоидных клеток — натуральных киллеров (NK-клеток) [6, 7]. Именно они, осуществляя контроль над клеточным ростом и уничтожая поражённые вирусами клетки, могут быть одним из основных звеньев, регулирующих отторжение плода. В момент имплантации оплодотворённой яйцеклетки происходит усиленное накопление NK-клеток, Т-лимфоцитов, а также макрофагов. Активация NK-клеток, фагоцитов в крови и повышение радикал-продуцирующей способности клеток приводит к выбросу провоспалительных цитокинов, лизосомных ферментов, приводящему к деструктивным процессам в клетках и сосудистом эндотелии.

В последнее время появляется всё больше публикаций, посвящённых участию свободнорадикальных процессов в механизме развития невынашивания беременности.

Изменения в тканях плаценты под действием процессов свободнорадикального окисления (СРО), вызывающих повреждение структуры и нарушение проницаемости клеточных мембран, играют немаловажную роль в патогенезе невынашивания беременности [8—10]. Данные деструктивные процессы возникают вследствие проявляющегося дисбаланса между интенсивностью СРО и эффективностью системы антирадикальной защиты. Однако вопросы, связанные с изучением механизмов генерации активных форм кислорода (АФК) и активностью антиоксидантной защиты, у женщин с ПНБ остаются практически не изученными.

Материал и методы

В проспективное исследование включили 28 беременных женщин с угрозой прерывания беременности (УПБ), у 19 из которых был установлен диагноз привычного невынашивания, и 9 женщин с неразвивающейся беременностью (НБ). В группу контроля 1 (К1)

включили 61 женщину с нормальным течением беременности, в группу контроля 2 (К2) — 24 небеременные женщины, в группу контроля 3 (К3) — 5 женщин после самопроизвольного выкидыша (до 22 нед). Все пациентки наблюдались в гинекологическом и акушерском отделениях ГБУЗ МО «Дмитровская городская больница». Средний возраст пациенток составил $29,7 \pm 5,7$ года.

Критерии исключения: экстрагенитальные и инфекционные заболевания, генетические аномалии, маточная патология (пороки развития матки, миома матки и т. д.). Все пациентки подписали информированное согласие на добровольное участие в исследовании, предварительно ознакомившись с его условиями и целями.

Обследование больных проводилось по стандартам для беременных женщин и включало в себя изучение анамнеза, физическое обследование, лабораторные и инструментальные методы. Кровь для исследования брали из кубитальной вены в вакутейнеры с гепарином (конечная концентрация гепарина 5 ЕД/мл); хранение крови осуществляли при температуре 4°C.

Общая характеристика больных

В группе из 28 беременных женщин с УПБ (из них 19 пациенток с ПНБ) средний срок беременности составил $19,3 \pm 7,6$ нед. Угроза прерывания проявлялась тянущими болями внизу живота, скудными кровянистыми выделениями из половых путей. У двух женщин произошла гибель эмбриона. У остальных пациенток беременность завершилась самопроизвольным выкидышем или преждевременными родами.

В группе пациенток с неразвивающейся беременностью ($n = 9$) диагноз устанавливался на основании ультразвукового исследования. Средний срок беременности составил $6,1 \pm 1,5$ нед. В группе К1, включавшей 61 пациентку, беременность у которых закончилась срочными родами, средний срок беременности составил $15,6 \pm 8,3$ нед.

В группе небеременных здоровых женщин (К2) средний возраст составил 29,6 года. Группа женщин после самопроизвольного выкидыша включала 5 пациенток с давностью выкидыша от 4,5 до 48 ч.

Методики исследования

Определение антиоксидантной активности плазмы крови методом кинетической хемилюминесценции

Оценку антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови проводили с помощью методики, основанной на подавлении хемилюминесценции (ХЛ). Источником свободных радикалов в системе являлось диазосоединение — 2'-азо-бис(2-амидинопропан) дигидрохлорид (АБАП, «Fluka»). В качестве хемилюминесцентного зонда использовали люминол (5-амино-1,2,3,4-тетрагидро-1,4-фталазиндион, гидразид 3-аминофталевой кислоты, «Sigma-Aldrich»). Хемилюминесцентный анализ плазмы проводили на однокюветном хемилюминиметре SmartLum 100 («ДИСофт», Россия) [11].

В микропробирку объемом 1,5 мл помещали 50 мкл 50 мМ раствора АБАП и 20,0 мкл 0,1 мМ люминола.

Смесь перемешивали в течение двух минут на встряхивателе «Vortex yellow line tts2» при частоте 1400 об/мин и инкубировали 20 мин в темноте при комнатной температуре. Образование свободных радикалов в системе инициировали добавлением в кювету 930 мкл нагретого (37°C) фосфатного буферного раствора (100 мМ KH_2PO_4 , pH 7,4; «Sigma», США) к 70,0 мкл смеси АБАП и люминола. Помещали пробирку в кюветное отделение хемилуминометра. Регистрировали свечение до достижения стационарного уровня (I_0) при 37°C, затем добавляли 10 мкл плазмы крови, предварительно разбавленной в 10 раз фосфатным буферным раствором. После добавления плазмы крови свечение прекращалось благодаря нейтрализации радикалов антиоксидантами плазмы крови, прежде всего мочевой кислотой. После расходования антиоксидантов происходило нарастание свечения и достижение нового стационарного уровня I (рис. 1). Общий объем пробы в кювете составил 1,000 мл.

В качестве аналитического сигнала использовали S (АОА) — площадь над кривой, «вырезаемую» антиоксидантами.

Триптофановая флуоресценция как метод оценки окислительной модификации альбумина

Спектры флуоресценции регистрировали на спектрофлуориметре RF-5301PC («Shimadzu», Япония) в кварцевых кюветах с длиной оптического пути 1,00 см.

Предварительно из плазмы крови отделяли глобулины — к 100 мкл плазмы добавляли равное количество насыщенного раствора сульфата аммония ($(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, «Sigma-Aldrich», США), при этом глобулины осаждались, а альбумин оставался в растворе. Образовавшийся осадок отделяли центрифугированием в течение 10 мин при 450 g (микроцентрифуга MiniSpin, «Eppendorf», Нидерланды). Использование сульфата аммония в качестве высаливателя не оказывало мешающего влияния на проведение спектрофлуориметрических исследований.

Полученную безглобулиновую плазму предварительно разбавляли в 500 раз в 100 мМ фосфатном буферном растворе (pH 7,4) и одновременно регистрировали спектр флуоресценции и спектр поглощения. Для расчёта доли окисленного альбумина (ДООА) использовали формулу:

$$\text{ДООА} = \frac{(I_0 - I)}{I_0},$$

где I — флуоресценция альбумина в исследуемой плазме ($\lambda_{\text{ex}} = 260$ нм, $\lambda_{\text{max}} = 335$ нм), I_0 — флуоресценция чистого альбумина в концентрации, равной концентрации альбумина в плазме, определённой биохимическим методом.

Осаждение циркулирующих иммунных комплексов с помощью полиэтиленгликоля

Для осаждения возможных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) использовали методику от-

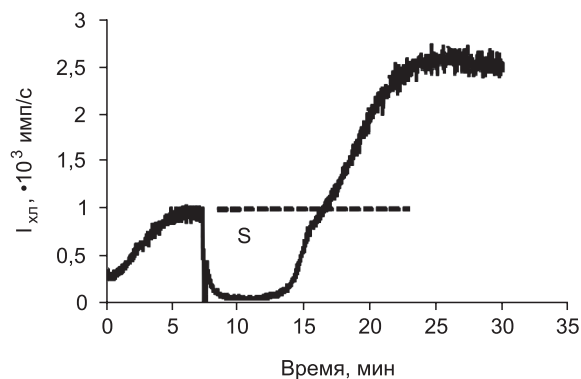


Рис. 1. Типичная кривая развития хемилуминесценции при исследовании антиоксидантных свойств плазмы крови ($I_{\text{хл}}$ — интенсивность хемилуминесценции).

деления ЦИК, согласно которой 80 мкл 24% раствора полиэтиленгликоля — ПЭГ-6000 («Pangeas», Испания) добавляют к 420 мкл плазмы крови и инкубируют в течение 15 мин. При наличии осадка его следует отделять центрифугированием в течение 10 мин при 450 g.

Для статистического анализа использовали пакет GraphPad Prism 6 (США). Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Нормальность распределения данных оценивали с использованием критерия Шапиро—Уилка ($p > 0,05$). Достоверность различия между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни. Различия признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Пациентки из группы УПБ получали терапию: гормональную (дюфастон, утрожестан) в терапевтических дозировках, гемостатическую, спазмолитическую, а также по показаниям антибактериальную.

Проверку данных на нормальность распределения групп проводили по критерию Шапиро—Уилка. Распределение в группах для параметра S (АОА) не было нормальным, и последующий анализ проводили, используя непараметрический критерий Манна—Уитни.

У пациенток после самопроизвольного аборта отмечалось достоверное снижение АОА по сравнению с показателями групп К2 ($p = 0,004$) и УПБ ($p = 0,04$). Это может свидетельствовать об истощении антиоксидантной ёмкости плазмы крови перед выкидышем либо вследствие него (рис. 2). Напротив, более высокий уровень АОА отмечался у группы пациенток с неразвивающейся беременностью, а также у 2 пациенток из группы УПБ с последующим замиранием развития плода.

В обследованной группе здоровых женщин — К2 ($n = 22$) определены границы референсного интервала, куда попали 95% показателей (границы нормы, которые составили 195—405 усл. ед, медиана 320). Из сопоставления данных следует, что в группе здоровых беременных есть случаи, выходящие за пределы нормальных значений как в меньшую, так и в большую сторону.

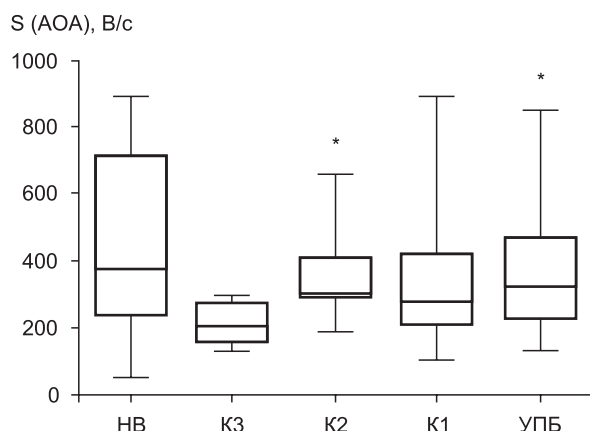


Рис. 2. Диаграмма сравнительной характеристики параметра S (AOA) по группам.

Значения представлены в виде: медиана $\pm$ межквартильный размах; здесь и на рис. 3: НБ — группа пациенток с неразвивающейся беременностью; К3 — группа женщин после самопроизвольного выкидыша; К2 — группа небеременных женщин; К1 — женщины с нормально протекающей беременностью; УПБ — группа пациенток с угрозой выкидыша.

* — различия достоверны относительно показателей группы К3 (критерий Манна—Уитни; $p < 0,04$).

Описательная статистика АОА для исследованных групп представлена в таблице.

При сравнительной характеристике ДОА в группе женщин после самопроизвольного выкидыша оказалась достоверно ниже по отношению к показателям группы К2 ($p = 0,02$) и группы К1 ($p = 0,06$) (рис. 3).

В некоторых случаях показатель ДОА принимал отрицательные значения, что свидетельствовало о наличии белковых компонентов, вносящих вклад в триптофановую флуоресценцию. Сделано предположение, что такими мешающими компонентами могут оказаться ЦИК, цитокины или специфические антитела. При попытке осаждения ЦИК с помощью полиэтиленгликоля из безглобулиновой плазмы ни в одном случае не было обнаружено ЦИК. Таким образом, гипотеза о наличии цитокинов или специфических антител нуждается в дальнейшей проверке.

При сравнении показателей групп К1 и К2 не было выявлено статистически значимых различий, однако в группе К2 отмечался больший разброс в значениях ДОА: размах варьирования для К1: $-24 \dots 88$, медиана 31, для К2: $12 \dots 43$, медиана 37. У трёх пациенток были отрицательные значения ДОА, а в пяти случаях значения оказались выше нормы (больше 60 мкг/мл).

Обсуждение

В настоящее время проблеме иммунологических взаимоотношений в системе мать—плод уделяется особое внимание. Известно, что выживаемость семи-аллогенного плода напрямую связана с угнетением иммунного ответа и перераспределением субпопуляции лимфоцитов в организме матери [1]. При физиологическом течении беременности отмечено доминирование Th2-типа иммунного ответа, отвечающего за преимущественно гуморальные реакции, гемопоэз,

ангиогенез. Сдвиг ответа в сторону Th1 приводит к активации антигенспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов, активизации макрофагов, натуральных киллеров и провоспалительных цитокинов (интерферон, ИЛ-1, ИЛ-2, TNF α) [6, 12]. Источником цитокинов в организме беременной женщины являются активизированные NK-клетки, присутствующие в 80% в децидуальной оболочке матки, а также клетки фетоплацентарного комплекса [13]. В литературе описано протективное влияние прогестерона на развитие беременности как мощного иммуносупрессора, действующего путём опосредованного влияния через систему цитокинов [12]. В момент взаимодействия прогестерона с рецепторами Т-клетки CD8+ продуцируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF), который, воздействуя на иммунокомпетентные клетки, направляет иммунный ответ матери в сторону менее активных NK-клеток, несущих маркеры CD56+, CD16-. При наличии этих клеток иммунный ответ матери будет через Th2-типа. При низком содержании прогестерона или поражении рецепторного аппарата иммунный ответ матери на трофобласт сдвигается в сторону лимфокинактивных киллеров (LAK) с продукцией провоспалительных цитокинов. Провоспалительные цитокины ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование, вызывают активацию протромбиназы, что обуславливает тромбозы, инфаркты и его отслойку, что в конечном счёте приводит к выкидышу [7].

В настоящее время уделяется большое внимание различным субпопуляциям натуральных киллеров, различающихся по плотности экспрессии CD56 и CD16 [14]. Существуют два подмножества CD56 NK-клеток: высокоцитотоксичные клетки CD56^{dim}, которые составляют более 90% NK-клеток в периферической крови, и менее цитотоксичные, но эффективно продуцирующие цитокины CD56^{bright}. Было проведено исследование восприимчивости данных групп клеток к воздействию активных форм кислорода в присутствии окислителей. Установлено, что подмножество CD56^{bright} клеток NK, в отличие от клеток CD56^{dim}, остаётся жизнеспособным и функционально не повреждённым после воздействия радикалов. Клетки CD56^{bright} отличались высокой способностью к нейтрализации окислителей и повышен-

Антиоксидантная активность плазмы крови у пациенток исследованных групп: медиана и размах варьирования

Группа	АОА, усл. ед.	
	медиана	размах варьирования
Беременные женщины	285	110—890
Беременные с угрозой прерывания	325	140—850
Пациентки после выкидыша	205	135—300
Пациентки с неразвивающейся беременностью	380	190—890

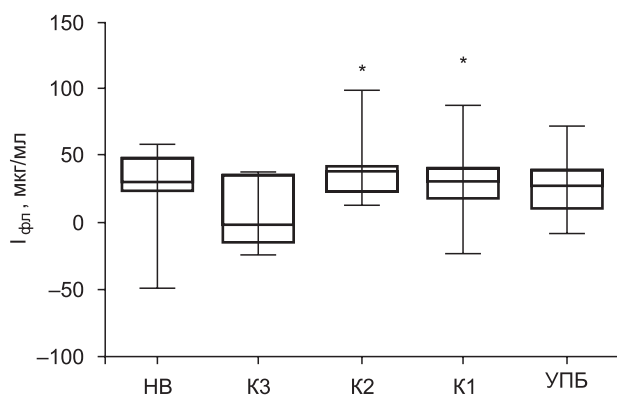


Рис. 3. Сравнительная характеристика параметра ДОО по группам пациенток.

Значения представлены в виде: медиана $\pm$ межквартильный размах.

* — различия достоверны относительно показателей группы КЗ (критерий Манна—Уитни, $p < 0,01$).

ной экспрессией антиокислительных тиолов на поверхности клеток. Это указывает на то, что клетки CD56^{bright} NK снабжены эффективной антиоксидантной защитной системой.

На основании анализа ХЛ-кривых можно предположить, что во время самопроизвольного аборта происходит снижение антиоксидантной ёмкости плазмы. Эти данные косвенно свидетельствуют о развитии окислительного стресса в момент выкидыша в тканях фетоплацентарной системы и резком снижении уровня прогестерона.

Повышение АОО плазмы крови у пациенток в группе с неразвивающейся беременностью, возможно, связано с накоплением различных токсических веществ с антиоксидантными свойствами, являющихся продуктом лизиса погибшего эмбриона, а также с гормональной поддерживающей терапией препаратами прогестерона, обладающими иммуносупрессивными эффектами. У двух пациенток из группы УПБ с последующим замиранием развития плода отмечался более высокий уровень АОО, что может являться прогностическим фактором. Эти данные указывают на необходимость определения эндогенного уровня прогестерона и индивидуального подхода к подбору дозировки и длительности терапии.

Из сопоставления данных следует, что в группе здоровых беременных есть случаи, когда показатели выходят за пределы нормальных значений как в меньшую, так и в большую сторону. Возможно, для женщин со сниженной АОО требуется терапия антиоксидантами. Повышенные значения могут свидетельствовать или о компенсации окислительного стресса, или быть следствием несбалансированной гормональной терапии.

При определении доли окисленного альбумина методом флуоресценции отмечались отрицательные показатели во всех группах, кроме небеременных женщин (К2). Эти данные указывают на наличие у беременных женщин специфических белковых молекул, обладающих триптофановой флуоресценцией. Такими

молекулами могут выступать ЦИК, цитокины или антитела. Экспериментально было проведено определение ЦИК, однако ни в одном случае ЦИК не осаждалось. Наибольшие отрицательные значения ДОО были зарегистрированы в группе пациенток после самопроизвольного выкидыша, что подтверждает роль провоспалительных цитокинов в инициации родовой деятельности.

Известен TRALI-синдром, при котором развивается острый респираторный дистресс-синдром в первые 4 ч после переливания донорской крови и её компонентов от рожавших женщин [15]. Патогенез этого синдрома до конца не изучен. Установлено, что в крови донора присутствуют специфические антилейкоцитарные антитела классов I, II системы HLA (human leucocytes antigen) с последующим их взаимодействием с соответствующими антигенами лейкоцитов реципиента. Основными клетками, вовлекаемыми в патологический процесс, являются нейтрофилы. Взаимодействие между антителами и родственными антигенами вызывает активацию нейтрофилов, их секвестрацию и повреждение эндотелиального барьера лёгочных капилляров. Это повреждение служит основой для развития TRALI-синдрома, при котором выделяемые нейтрофилами цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухолей TNF α), протеолитический фермент эластаза и активные радикалы кислорода инициируют каскад иммунологических реакций с дальнейшим повреждением сосудистого и альвеолярного эндотелия и пропотеванием плазмы в альвеолярное пространство. Эти данные указывают на возможное наличие аутоантител у беременных женщин с отрицательными показателями ДОО, что требует дальнейших исследований в этой области.

Заключение

Для оценки окислительного статуса плазмы крови использованы две люминесцентные методики, позволяющие определить антиоксидантную активность плазмы и долю окисленного альбумина как параметр, характеризующий глубину системного окислительного стресса, а также транспортные свойства альбумина. Эти методики являются простыми, экспрессными и недорогими и могут быть использованы в рутинной клинической практике.

При сопоставлении АОО плазмы у здоровых небеременных женщин, здоровых беременных женщин, беременных с угрозой прерывания, пациенток после выкидыша и беременных с неразвивающейся беременностью достоверные различия были получены только для группы после выкидыша — АОО оказалась значительно ниже, что свидетельствует о расходовании антиоксидантов крови из-за развивающегося окислительного стресса в момент прерывания беременности.

Параметр, характеризующий долю окисленного альбумина (ДОО), также значительно отличался для группы пациенток с выкидышем. Однако значения этого па-

раметра были не повышены, а снижены, и в некоторых случаях даже становились отрицательными, что свидетельствует о наличии в крови антител либо цитокинов, которые могут обуславливать триптофановую флуоресценцию. Показано, что эти вещества не являются ЦИК, и для выяснения их природы требуются дальнейшие исследования.

Для группы здоровых небеременных женщин ДОО не превышала 50 мкг/мл, что является нормой и свидетельствует о сохранной транспортной функции альбумина. В группе здоровых беременных отмечались повышенные значения ДОО (до 90 мкг/мл), что свидетельствует о выраженном системном оксидативном стрессе и нарушении транспортной функции альбумина. С клинической точки зрения, можно думать о возможных отклонениях течения беременности, таких как гестозы, фетоплацентарная недостаточность и др. Эти исследования должны быть продолжены с включением большей когорты пациенток.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2, 5—7, 9, 10, 13—15 см. REFERENCES)

1. Сидельникова В.М. *Привычная потеря беременности*. М.: Трида-Х; 2002.
3. Кулаков В.И., Сидельникова В.М. К вопросу о патогенезе привычного выкидыша. *Акушерство и гинекология*. 2002; 4: 3—5.
4. Сельков С.А. *Иммунологические аспекты невынашивания беременности*. СПб.; 1996.
8. Прокопенко В.М., Арктюнян А.В., Флорова Е.В. Свободнорадикальное окисление и антиокислительная активность в тканях плаценты при преждевременных родах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1997; 2: 632—4.
11. Созарукова М.М., Полимова А.М., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Изменения в кинетике хемилюминесценции плазмы как мера системного окислительного стресса в организме человека. *Биофизика*. 2016; 61 (2): 337—44.
12. Тетуашвили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.М. Роль системы цитокинов в патогенезе привычного выкидыша и прежде-

временных родов. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 1999; 3: 37—45.

REFERENCES

1. Sidel'nikova V.M. *Habitual loss of pregnancy. [Privychnaya poterya beremennosti]*. Moscow: Triada-X; 2002. (in Russian)
2. Regan L., Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2000; 14(5): 839—54.
3. Kulakov V.I., Sidel'nikova V.M. On the pathogenesis of a habitual miscarriage. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2002; 4: 3—5. (in Russian)
4. Sel'kov S.A. *Immunological aspects of miscarriage. [Immunologicheskiye aspekty nevyynashivaniya beremennosti]*. St. Petersburg; 1996. (in Russian)
5. Chaouat G. Innately moving away from the Th1/Th2 paradigm in pregnancy. *Clin. Exper. Immunol.* 2003; 131(3): 393—5.
6. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nature reviews. Immunology*. 2002; 2(9): 656—63.
7. Lachapelle M.H., Miron P., Hemmings R., Roy D.C. Endometrial T, B and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J. Immunol.* 1996; 156(10): 4027—34.
8. Prokopenko V.M., Arktyunyan A.V., Florova E.V. Free radical oxidation and antioxidant activity in placenta tissues in preterm birth. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 1997; 2: 632—4. (in Russian)
9. Ruder E.H., Hartman T.J., Blumberg J., Goldman M.B. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Hum. Reprod. Update*. 2008; 14(4): 345—57.
10. Stein P.T., Scholl T.O., Schluter M.D. et al. Oxidative stress early in pregnancy and pregnancy outcome. *Free Radical Research*. 2008; 42(10): 841—8. doi: 10.1080/10715760802510069.
11. Sozarukova M.M., Polimova A.M., Proskurnina E.V., Vladimirov Yu.A. Changes in the chemiluminescence kinetics of plasma as a measure of systemic oxidative stress in the human body. *Biofizika*. 2016; 61(2): 337—44. (in Russian)
12. Tetuashvili N.K., Sidel'nikova V.M., Veryasov V.M. The role of the cytokine system in the pathogenesis of habitual miscarriage and premature birth. *Vestnik Rossiyskoy Assotsiatsii Akusherov-Ginekologov*. 1999; 3: 37—45. (in Russian)
13. Vince G.S., Johnson P.M. Leucocyte populations and cytokine regulation in human uteroplacental tissues. *Biochemical Society Transactions*. 2000; 28(2): 191—5.
14. Thoren F.B., Romero A.I., Hemodsson S., Hellstrand K. et al. The CD16-/CD56bright subset of NK cells is resistant to oxidant-induced cell death. *J. Immunol.* 2007. 179(2): 781—5.
15. Fung Y.L., Silliman C.C. The role of neutrophils in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury. *Transfus. Med. Rev.* 2009; 23(4): 266—83. doi: 10.1016/j.tmr.2009.06.001.

Поступила 23.10.2017

Принята к печати 30.10.2017