

УДК 618.3-008.6-06:517.115  
DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.12362

©Т. О. Лоскутова, Т. В. Демченко, О. А. Бредихіна  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

## ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ТА АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ ПРИ РАННІЙ ТА ПІЗНІЙ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ

**Мета дослідження** – провести аналіз маркерів оксидативного стресу та антиоксидантного захисту, показників ліпідного профілю для визначення їхнього впливу на розвиток ранньої та пізньої преєклампсії вагітних.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективне когортне дослідження, яке включало 20 жінок із ранньою преєклампсією (РПЕ), 41 – із пізньою ПЕ (ППЕ) та 35 із фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група (К)). Для реалізації поставленої мети було обстежено: 46 вагітних із гіпертензивними розладами та акушерськими й перинатальними ускладненнями (основна група), 87 вагітних із гіпертензивними розладами без ускладнень (група порівняння) і 44 умовно здорових вагітних. Дослідження включало визначення: поліморфізму 192 Q → R гена параоксонази-1 методом полімеразної ланцюгової реакції, ліпідних фракцій, стану антиоксидантної системи – за активністю каталази та супероксиддисмутази, інтенсивності окиснювальних процесів – за рівнем ТБК-активних продуктів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз ліпідного профілю показав, що для вагітних із ранньою та пізньою преєклампсією характерним є збільшення ХС ЛПДНЩ та коефіцієнта атерогенності в 1,09 та 1,24 раза відповідно. Встановлено, що для РПЕ типовою є активація процесів ПОЛ, про що свідчить збільшена концентрація ТБК-активних продуктів, яка перевищує показник групи контролю в 5,3 раза, а показник групи з ППЕ – в 1,54 раза ( $p < 0,05$ ). Активація процесів ПОЛ відбувається на фоні компенсаторного збільшення в 2 рази активності СОД та незмінної активності каталази. Визначено, що при пізній преєклампсії збільшення концентрації ТБК-активних продуктів є менш значущим, ніж при ранній преєклампсії, але також перевищує показники групи контролю в 3,43 раза ( $p < 0,05$ ). При пізній преєклампсії показники АОЗ суттєво не відрізнялись від контрольної групи, що може свідчити про їх виснаження. Відмінностей в розподілі поліморфних варіантів гена PON-1 192 Q → R між групами дослідження встановлено не було.

**Висновки.** Збільшення атерогенних фракцій, дисбаланс процесів ПОЛ-АОЗ відіграють важливу роль у розвитку як ранньої, так і пізньої преєклампсії вагітних. Зв'язку поліморфних варіантів гена PON-1 192 Q → R з розвитком дисбалансу ПОЛ-АОЗ при преєклампсії не встановлено.

**Ключові слова:** преєклампсія; ліпіди; перекисне окиснення ліпідів; антиоксидантний захист; параоксоназа-1; вагітність; поліморфізм генів.

### ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС И АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА ПРИ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННЫХ

**Цель исследования** – провести анализ маркеров оксидативного стресса и антиоксидантной защиты (АОЗ), показателей липидного профиля для определения их влияния на развитие ранней и поздней преэклампсии беременных.

**Материалы и методы.** Проспективное когортное исследование включало 20 женщин с ранней преэклампсией (РПЭ), 41 – с поздней ПЭ (ППЭ) и 35 с физиологическим течением беременности (контрольная группа (К)). Проводили определение полиморфизма 192 Q → R гена параоксоназы-1 методом полимеразной цепной реакции, липидных фракций, состояния антиоксидантной системы – по активности каталазы и супероксиддисмутази, интенсивности окислительных процессов – по уровню ТБК-активных продуктов.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Анализ липидного профиля показал, что для беременных с ранней и поздней преэклампсией характерно увеличение ХС ЛПОНП и коэффициента атерогенности в 1,09 и 1,24 раза соответственно. Установлено, что для ранней преэклампсии типичной является активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), о чем свидетельствует увеличенная концентрация ТБК-активных продуктов, превышающая показатели группы контроля в 5,3 раза, и в 1,54 раза – группы с ППЭ ( $p < 0,05$ ). Активация ПОЛ происходит на фоне компенсаторного увеличения в 2 раза активности СОД и неизменной активности каталазы. Определено, что при ППЭ увеличение концентрации ТБК-активных продуктов менее значимо, чем при ранней преэклампсии, но также превышает показатель группы контроля в 3,43 раза ( $p < 0,05$ ). При ППЭ показатели АОЗ существенно не отличались от контрольной группы, что может свидетельствовать об их истощении. Различий в распределении полиморфных вариантов гена PON-1 192 Q → R между группами исследования установлено не было.

**Выводы.** Увеличение атерогенных фракций, дисбаланс процессов ПОЛ-АОЗ играют важную роль в развитии как ранней, так и поздней преэклампсии беременных. Связь полиморфных вариантов гена PON-1 192 Q → R с развитием дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ при преэклампсии не установлена.

**Ключевые слова:** преэклампсия; липиды; перекисное окисление липидов; антиоксидантная защита; параоксоназа-1; беременность; полиморфизм генов.

### OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN EARLY AND LATE PREECLAMPSIA OF PREGNANT WOMEN

**The aim of the study** – to analyze markers of oxidative stress and antioxidant protection, lipid profile indicators to determine their impact on the development of early and late preeclampsia in pregnant women.

**Materials and Methods.** The prospective cohort study included 20 women with early preeclampsia (EPE), 41 with late PE (LPE), and 35 with physiological pregnancy (control group (C)). The study included determination of: 192 Q → R polymorphism in paraoxonase-1 gene by polymerase chain reaction, lipid fractions, state of antioxidant system – by catalase and superoxide dismutase activity, intensity of oxidative processes – by level of TBA-active products.

**Results and Discussion.** Analysis of the lipid profile showed that pregnant women with early and late preeclampsia are characterized by an increase a very low density lipoproteins and atherogenic coefficient in 1.09 and 1.24 times, respectively. It was found that the activation of lipid peroxidation is typical for EPE, which is confirmed by an increase concentration of TBA-active products in 5.3 times compared with the control and in 1.54 times compared with the group with LPE ( $p < 0.05$ ). Activation of lipid peroxidation processes occurs on the background of a compensatory 2-fold increase SOD activity and constant catalase activity level. It was determined that in LPE the increase of concentration of TBA-active products is less significant than in EPE, but also exceeds the C group in 3.43 times ( $p < 0.05$ ). In late preeclampsia, antioxidant protection did not differ significantly from the control group, which may indicate their depletion. No differences in the distribution of polymorphic variants of the PON-1192 Q → R gene between the study groups were found.

**Conclusions.** An increase in atherogenic fractions, an imbalance in the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection play an important role in the development as early as late preeclampsia of pregnant women. The relationship of polymorphic variants gene 192 Q → R with the development of an imbalance in lipid peroxidation and antioxidant protection in preeclampsia has not been established.

**Key words:** preeclampsia; lipids; lipid peroxidation; antioxidant protection; paraoxonase-1; pregnancy; gene polymorphism.

**ВСТУП.** Преєклампсія (ПЕ) являє собою мультисистемне ускладнення вагітності, що загрожує життю матері та дитини. Розглядаються численні фактори ризику, які асоціюються з розвитком преєклампсії, а саме: вік жінки, ожиріння, хронічна гіпертензія, захворювання нирок та цукровий діабет. Незважаючи на численні дослідження, досі етіологічні чинники преєклампсії остаточно не визначені.

Нещодавній метааналіз показав [1–4], що жінки з ПЕ в анамнезі мають збільшений відносний ризик розвитку в майбутньому хронічної артеріальної гіпертензії (RR 3,13; 95 % ДІ, 2,51–3,89), серцево-судинних захворювань (2,28; 1,87–2,78), серцево-судинних катастроф (1,8; 1,43–2,21), а також метаболічного синдрому та цукрового діабету. Помічено, що чим менший строк гестації на час виникнення ПЕ, тим вищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань у майбутньому [5].

Отримані дані свідчать [6] про те, що плацентарний та системний окиснювальний стрес відіграють вирішальну роль у розвитку преєклампсії. Потенційні причини окисного стресу можуть бути віднесені до ряду фізіологічних змін, зокрема до збільшення споживання кисню під час вагітності. Зменшена перфузія та ішемічна реперфузія у плаценті призводять до гіпоксії плаценти і, як наслідок, до підвищеного синтезу вільних радикалів, включаючи супероксид-аніон у плаценті [7–10]. У нормальних умовах вироблення вільних радикалів в ендотеліальних клітинах є відносно низьким. Вільні радикали нейтралізують такі молекули антиоксидантів, як супероксиддисмутаза, каталаза та глутатіонпероксидаза. Деякі зміни рівня різних ферментативних та неферментативних антиоксидантів під час вагітності можуть вплинути на результати вагітності через зміни в материнському та плодовому обміні [11, 12]. Вільні радикали, що утворюються при преєклампсії, збільшують використання антиоксидантів. Залишається нез'ясованим, чи може ендотеліальна дисфункція внаслідок надмірного окисного стресу та антиоксидантної недостатності бути пов'язаною з розвитком ПЕ, чи сама ПЕ призводить до окиснювального стресу. Існують дані, що окиснювальний стрес виникає ще до початку ПЕ, а плацента є центральним органом, який відповідає за генерацію вільних радикалів у жінок із ПЕ [6]. Крім того, хронічна артеріальна гіпертензія, діабет, хронічні захворювання нирок та преєклампсія мають кілька загальних патологічних шляхів [12]. До них відносять ендотеліальну дисфункцію, дисбаланс ангіогенних факторів, підвищений окиснювальний стрес (наприклад, низький загальний

статус антиоксидантів, високу кількість вільних радикалів) та дисліпідемію (наприклад, підвищення рівня тригліцеридів) [6].

Відповідно до рекомендацій FIGO (2019), ПЕ можна класифікувати на: ранню ПЕ (РПЕ) (розродження в термін  $< 34 + 0$  тижнів вагітності) та пізню ПЕ (ППЕ) (розродження в термін  $\geq 34 + 0$  тижнів вагітності) [13].

ПЕ на ранніх строках вагітності пов'язана зі значними ризиками як коротко-, так і довгострокової захворюваності матері та перинатальної захворюваності й смертності [14–16]. Рання преєклампсія зустрічається рідше (5–20 % серед усіх вагітних з ПЕ), але призводить до більш несприятливих наслідків вагітності. Вважають, що вона асоціюється з плацентарними порушеннями, які пов'язані з дефектами плацентації, включаючи зменшення інвазії спіральних артерій, збільшення частоти апоптозу в клітинах трофобласта, зменшення середньої площі просвіту спіральних артерій, і більш високою частотою інфарктів плаценти, децидуальної артеріопатії і гіпертонії ворсинок [15, 16, 18]. Преєклампсія з раннім початком також пов'язана із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВРП), патологічними показниками доплерометрії в матковій артерії, артерії пуповини і несприятливими неонатальними наслідками [7, 16, 17]. Пізня преєклампсія спостерігається в 80 % випадків і частіше характеризується відсутністю змін у плаценті, нормальними показниками доплерометрії, нормальною масою при народженні і більш сприятливими наслідками для новонароджених [7, 16]. Накопичено докази, що гемодинамічні характеристики, частота плацентарних порушень і біомаркери у цих підтипів преєклампсії різні [18].

**МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ** – провести аналіз маркерів окислювального стресу та антиоксидантного захисту, показників ліпідного профілю для визначення їхнього впливу на розвиток ранньої та пізньої преєклампсії вагітних.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.** Проведено проспективне когортне дослідження, яке включало 96 жінок у другій половині вагітності. Критерій залучення у дослідження – наявність преєклампсії відповідно до наказу МОЗ України № 676. Відповідно до рекомендацій FIGO (2019) [9], пацієнтки з ПЕ сформували групи з ранньою преєклампсією (РПЕ) – 20 жінок та з пізньою ПЕ (ППЕ) – 41 жінка. Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності увійшли до контрольної групи (К) – 35 вагітних.

Проводили дослідження генетичного поліморфізму гена параоксонази-1 192 Q → R (PON-1), за допомогою

алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції (ампліфікатор «MyCycler» виробництва «Bio-rad», США) з наступною детекцією методом електрофорезу в 3 % агарозному гелі (ультрафіолетовий транслюмінатор «Vilber Lourmat», Франція). Використовували комплект реагентів «SNP-експрес» (НВФ «Літех», Російська Федерація). Для аналізу використовували ДНК із лейкоцитів крові, яку виділяли за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» (НВФ «Літех», Російська Федерація). Дослідження проводили на базі клініко-діагностичної лабораторії КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І. І. Мечникова». Вибір дослідження поліморфізму гена PON-1 зумовлений тим, що однією із фізіологічних функцій PON-1 є метаболізм окиснених ліпідів переважно шляхом елімінації гідропероксидних дериватів ненасичених жирних кислот. PON-1 разом із СОД і каталазою руйнує до 25 % перекису водню. Гідролізуючи пероксили ліпідів, PON-1 сприяє елімінації окиснених ЛПНЩ, інгібуванню біосинтезу холестерину і стимуляції ЛПВЩ – опосередкованого виходу холестерину з макрофагів, перешкоджаючи акумуляції холестерину в клітинах. Зміна активності PON-1, у тому числі генетично зумовлена, призводить до послаблення захисної антиоксидантної функції ЛПВЩ та посилення оксидантного стресу [19, 20].

Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю каталази в сироватці крові й активністю супероксиддисмутази (СОД). Інтенсивність окисних процесів аналізували за рівнем ТБК-активних продуктів. Визначення СОД проводили за методикою В. А. Костюк зі співавт. (1990). Питому активність СОД визначали в умовних одиницях, віднесених до 1 г білка.

Визначення активності каталази проводили за методикою М. А. Королюк зі співавт. (1988). Розрахунок активності каталази здійснювали на 1 л сироватки крові. Інтенсивність ПОЛ оцінювали за вмістом вторинних продуктів – ТБК-активних продуктів у тесті з тіобарбітуровою кислотою за методом Л. І. Андрєєвої зі співавт. (1988). Для визначення балансу між системою антиоксидантного захисту (АОЗ) та ПОЛ розраховували такі коефіцієнти: коефіцієнт АОЗ/ПОЛ1 = каталаза/ТБК-активні продукти; коефіцієнт АОЗ/ПОЛ2 = СОД/ТБК-активні продукти; коефіцієнт АОЗ/ПОЛ3 = (каталаза+СОД)/ТБК-активні продукти.

Для визначення метаболічних змін визначали показники ліпідного обміну. Визначення концентрації загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові проводили в автоматичному режимі на аналізаторі «Biochemistry Analyzer 88», із використанням реактивів «Біо-Ла-Тест» («Lachema-Pliva», Чеська Республіка). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою (1):  $КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$ . Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням ліцензійних комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010 і Graph Pad Prism 5 (номер ліцензії 35В73650-6899-11DA-6784-00232A9018BE). Основні характеристики представлено у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої ( $\pm m$ ), відносних величин (абс., %), рівня статистичної значущості (p). Нормальність розподілу кількісних ознак оцінювали за допомогою критеріїв Шапіро–Уїлка

та Колмогорова–Смирнова. Порівняння статистичних характеристик у групах проводили із використанням параметричних і непараметричних критеріїв: оцінка вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок – за критеріями Стьюдента (t), вірогідність відмінностей якісних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ), в тому числі з поправкою Йетса (Yates corrected), точним критерієм Фішера. Оцінку взаємозв'язку між чинниками проводили за показником відношення шансів (OR – odds ratio) і його 95 % довірчим інтервалом (CI). Розбіжність вважали достовірною за умови  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Характеристики обстежених жінок та результати вагітності представлено в таблиці 1. Середній вік жінок і розподіл за віковими категоріями між групами практично не відрізнявся ( $p > 0,05$ ). Аналіз репродуктивної функції довів, що кількість жінок із пологами в анамнезі в групах також суттєво не відрізнялась. Жінки з ППЕ мали вірогідно більший індекс маси тіла (ІМТ) порівняно з К ( $p < 0,05$ ), а  $ІМТ > 30 \text{ кг/м}^2$  збільшує шанси розвитку як ППЕ (OR=10,9; 95 % CI 1,3–90,7), так і РПЕ (11,3; 1,21–105,5;  $p < 0,05$ ).

Середній гестаційний вік на момент пологів у групі з РПЕ був меншим, ніж у групі з ППЕ та К ( $p < 0,001$ ). Це пов'язано з тяжкістю прееклампсії та розвитком ускладнень, які потребували дострокового розродження. У групі з РПЕ вірогідно частіше новонароджені мали низькі масові характеристики, низьку оцінку за шкалою Апгар (табл. 1), а серед ускладнень вагітності вірогідно частіше діагностували дистрес плода та ЗРП порівняно з контролем. У вагітних із РПЕ в 2,7 раза частіше пологи відбувались шляхом кесаревого розтину, ніж у К групі ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показників ліпідного обміну показав, що для жінок із РПЕ та ППЕ характерне підвищення ХС ЛПДНЩ та збільшення коефіцієнта атерогенності порівняно з групою контролю.

Інтегральним показником обміну ліпідів і ризику пошкодження судинної стінки є коефіцієнт атерогенності (КА), який в групі з РПЕ більший в 1,09 раза, з ППЕ – в 1,24 раза, ніж у К групі ( $p < 0,05$ ).

Значне підвищення рівня ЗХС, знижений рівень ЛПВЩ під час прееклампсії поєднується з підвищеним рівнем ЛПДНЩ, ЛПНЩ, що є «мішенню» для перекисного окиснення ліпідів. Про активацію процесів ПОЛ свідчить значне підвищення ТБК-активних продуктів у групах із ПЕ (табл. 2).

Встановлено вірогідну активацію окисних процесів у групах із ПЕ ( $p < 0,05$ ), вона найбільше виражена в групі з раннім початком прееклампсії. Кількість ТБК-активних продуктів у групі з РПЕ перевищувала відповідний показник контрольної групи в 5,3 раза ( $p < 0,05$ ), а показник групи з пізнім початком прееклампсії – в 1,54 раза ( $p < 0,05$ ). Встановлено негативний кореляційний зв'язок між терміном пологів та кількістю ТБК-активних продуктів ( $r = -0,612$ ,  $p < 0,05$ ), позитивний зв'язок із рівнем ХС ( $r = 0,314$ ,  $p < 0,05$ ), ХС ЛПВЩ ( $r = 0,384$ ,  $p < 0,05$ ), ХС ЛПДНЩ ( $r = 0,289$ ,  $p < 0,05$ ).

Активність каталази мала тенденцію до збільшення в групах із прееклампсією, але вірогідно не відрізнялась від контрольної групи, тому коефіцієнт АОЗ/ПОЛ 1 в групі із РПЕ був мінімальним серед груп обстеження ( $p < 0,05$ ).

Активність СОД у групі з РПЕ майже вдвічі перевищувала такий показник групи контролю ( $p < 0,05$ ) та в 1,9 раза – групи з ППЕ. У групі з ППЕ не встановлено підви-

щення активності СОД порівняно з контролем ( $p_k > 0,05$ ). Таким чином, незважаючи на підвищення продуктів ПОЛ у групі з ППЕ, не відбувається збільшення активності АОЗ, про що свідчать знижені коефіцієнти АОЗ/ПОЛ 2 та 3 (табл. 3), що говорить про виснаження системи АОЗ у групі з ППЕ, особливо активності СОД.

Аналіз поліморфізму гена параоксонази-1 (192 Q → R) між групами вірогідно не відрізнявся. Кількість носіїв генотипу 192 QQ у контрольній групі дорівнювала 20

(57,1 %), 192 QR – 8 (22,9 %), 192 RR – 7 (20,0 %); в групі із РПЕ 192 QQ – 10 (50,0 %), 192 QR – 5 (25,0 %), 192 RR – 5 (25,0 %); в групі з ППЕ 192 QQ – 25 (61,0 %), 192 QR – 10 (24,4 %), 192 RR – 6 (14,6 %). Ми встановили кореляційний зв'язок між поліморфізмом PON-1 та ХС ЛПВЩ ( $r=0,368$ ,  $p<0,05$ ) та з коефіцієнтом атерогенності ( $r=0,272$ ,  $p<0,05$ ).

Отже, під час прееклампсії відбувається порушення ліпідного обміну, накопичення атерогенних ліпопротеїдів

Таблиця 1. Характеристика обстежених вагітних,  $M \pm m$

Характеристики	РПЕ (n=20)	ППЕ (n=41)	Контроль (n=35)
Вік, років, $M \pm m$	26,0±1,6	27,6±0,9	27,4±0,9
Першовагітні, n (%)	3 (15,0)*	19 (46,3) #	15 (42,9)
Перші пологи, n (%)	11 (55,0)	26 (63,4)	19 (54,3)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,3 ± 1,5	27,2 ± 0,84*	25,3 ± 0,6
ІМТ >30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	5 (25,0)*	10 (24,4)*	1 (2,8)
Термін пологів, тиж.	31,1 ± 0,5*	37,1 ± 0,2 #	38,9±0,1
Оперативні пологи, n (%)	17 (85,0)*	14 (34,2)	11 (31,4)
Дистрес плода, n (%)	6 (30,0)*	6 (14,6)	–
ЗВРП, n (%)	4 (20,0)*	2 (4,9)	–
ПВНРП, n (%)	2 (10,0)	–	–
Маса новонародженого, кг	1676,0 ± 199,4*	2868,0±100,3*#	3469±73,6
Зріст новонародженого, см	41,2±1,7*	49,9±0,5*#	52,0±0,4
Апгар на 1 хв ≥ 7, n (%)	7 (35,0)*	19 (46,3)*#	30 (85,7)
Апгар на 5 хв ≥ 7, n (%)	17 (85,0)*	39 (95,1)*#	35 (100)

Примітки:

1) \* – різниця показників статистично вірогідна порівняно з К групою ( $p<0,05$ ).

2) # – різниця показників статистично вірогідна порівняно з групою із ранньою прееклампсією ( $p<0,05$ ).

3) ЗВРП – затримка внутрішньоутробного розвитку плода, ПВНРП – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, ІМТ – індекс маси тіла.

Таблиця 2. Аналіз ліпідних показників сироватки крові вагітних із прееклампсією,  $M \pm m$

Ліпідні показники	Групи дослідження		
	РПЕ, n=20	ППЕ, n=41	К, n=35
ТГ, ммоль/л	3,45±0,2	3,39±0,15	3,19±0,1
ЗХС, ммоль/л	7,10±0,42	6,60±0,24	6,37±0,17
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,75±0,16	1,48±0,08	1,69±0,06
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,01±0,24	3,8±0,16	3,62±0,12
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	(1,34±0,01)*	(1,3±0,09)*	1,06±0,07
Коефіцієнт атерогенності	(3,24±0,02)*	(3,65±0,15)*	2,95±0,14

Примітка. \* – різниця показників статистично вірогідна з контролем ( $p<0,05$ ).

Таблиця 3. Аналіз показників ПОЛ-АОЗ у вагітних з прееклампсією,  $M \pm m$

Показники ПОЛ-АОЗ	Групи дослідження		
	РПЕ, n=20	ППЕ, n=41	К, n=35
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	52,57±3,7*	34,10±5,8*#	9,97±0,8
Активність каталази, кат/л	7,10±0,2	8,38±0,9	6,53±0,7
Активність СОД, МЕ/1 мг білка	9,2±0,7*	4,76±0,7	4,62±0,6
Коефіцієнт АОЗ/ПОЛ 1	0,34±0,1*	0,51±0,07	0,88±0,2
Коефіцієнт АОЗ/ПОЛ 2	0,65±0,03	0,37±0,08*#	0,71±0,16
Коефіцієнт АОЗ/ПОЛ 3	0,92±0,4*	0,88±0,1*	2,31±0,36

Примітки:

1) \* – різниця показників статистично вірогідна з контролем ( $p<0,05$ ).

2) # – різниця показників статистично вірогідна із групою з РПЕ ( $p<0,05$ ).

і дисбаланс процесів ПОЛ-АОЗ, що призводить до ендотеліопатії та патологічних процесів у фетоплацентарному комплексі.

**ВИСНОВКИ.** 1. Аналіз ліпідного профілю показав, що для вагітних із ранньою та пізньою прееклампсією характерним є збільшення ХС ЛПДНЩ та коефіцієнта атерогенності в 1,09 та 1,24 раза відповідно.

2. Встановлено, що для ранньої прееклампсії типовою є активація процесів ПОЛ, про що свідчить збільшена концентрація ТБК-активних продуктів, яка перевищує показник групи контролю в 5,3 раза, а показник групи із пізньою прееклампсією в 1,54 раза ( $p < 0,05$ ). Активація процесів ПОЛ відбувається на фоні компенсаторного в 2 рази збільшення активності СОД та незмінної активності каталази.

3. Визначено, що при пізній прееклампсії збільшення концентрації ТБК-активних продуктів є менш суттєвим, ніж при ранній прееклампсії, але також перевищує показник групи контролю в 3,43 раза ( $p < 0,05$ ). При пізній прееклампсії показники АОЗ суттєво не відрізнялись від контрольної групи, що може свідчити про його вищезгадане.

4. Відмінностей у розподілі поліморфних варіантів гена PON-1 192 Q → R між групами дослідження встановлено не було.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Перспективи подальших досліджень полягають у розробці оптимальної тактики ведення та корекції виявлених порушень.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: Systematic review and meta-analysis / M. C. Brown, K. E. Best, M. S. Pearce [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 28 (1). – P. 1–19.
2. Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review / U. V. Ukah, D. A. De Silva, B. Payne [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – Vol. 11. – P. 115–123.
3. Spradley F. T. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia / F. T. Spradley // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2017. – Vol. 312 (1). – P. R5–R12.
4. Iacobelli S. Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: a cohort based study in Reunion Island / S. Iacobelli, F. Bonsante, P. Robillard // *J. Reprod. Immunol.* – 2017. – Vol. 123. – P. 12–16.
5. Carty D. M. Preeclampsia and future maternal health / D. M. Carty, C. Delles, A. F. Dominiczak // *J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 28 (7). – P. 1349–1355.
6. Taravati A. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia / A. Taravati, F. Tohidi // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 57 (6). – P. 779–790.
7. Лоскутова Т. О. Характеристика обміну та перекисного окислення ліпідів у вагітних з прееклампсією та акушерськими і перинатальними ускладненнями / Т. О. Лоскутова // *Укр. морфол. альманах.* – 2013. – № 1 (11). – С. 117–119.
8. Maternal serum and fetal cord-blood ischemia-modified albumin concentrations in normal pregnancy and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / V. Seshadri Reddy, P. Duggina, M. Vedhantam [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31 (24). – P. 3255–3266.
9. Maternal antioxidant levels in pregnancy and risk of preeclampsia and small for gestational age birth: a systematic review and meta-analysis / J. M. Cohen, M. Beddaoui, M. S. Kramer [et al.] // *PloS One.* – 2015. – Vol. 10 (8). – P. e0135192.
10. Oxidative stress in pre-eclampsia; have we been looking in the wrong place? / R. D. Williamson, C. McCarthy, F. P. McCarthy, L. C. Kenny // *Pregnancy Hypertens.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1–5.
11. Correlation of oxidative stress markers with ultrasound and cardiocography parameters with hypertension induced pregnancy / D. Draganovic, N. Lucic, D. Jojic, S. Milicevic // *Acta Inform. Med.* – 2017. – Vol. 25 (1). – P. 19–23.
12. Radicals, oxidative/nitrosative stress and preeclampsia / S. Taysi, A. S. Tascan, M. G. Ugur, M. Demir // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 19 (3). – P. 178–193.
13. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / L. Poon, A. Shennan, J. Hyett [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 145 (S1). – P. 1–33.
14. Redman C. Early and late onset preeclampsia: two sides of the same coin / C. Redman // *Pregnancy Hypertens.* – 2017. – Vol. 7. – P. 58.
15. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume / J. Sonek, D. Krantz, J. Carmichael [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218 (1). – P. 126.e1–126.e13.
16. Ходжаева З. С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патофизиологии и клиническая практика / З. С. Ходжаева, А. М. Холин, Е. М. Вихляева // *Акушерство и гинекология.* – 2013. – № 10. – С. 4–11.
17. Шамелашвили К. Л. Корреляция показателей системы гемостаза с маркерами перекисного окисления липидов у беременных с преэклампсией / К. Л. Шамелашвили, Т. А. Лоскутова, Н. И. Штеменко // *Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. Сер. «Біологія».* – 2013. – № 1056, вип. 17. – С. 196–202.
18. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  gene polymorphisms in early and late onset preeclampsia in Sinhalese women / P. Andraweera, G. Dekker, S. Thompson [et al.] // *Placenta.* – 2014. – Vol. 35 (7). – P. 491–495.
19. Алтуніна Н. Параоксоназа-1 у хворих на цукровий діабет 2 типу, що перенесли не-Q-інфаркт міокарда / Н. Алтуніна // *Клініч. ендокринолог. та ендокр. хірургія.* – 2015. – № 3 (51). – С. 30–35.
20. Shunmoogam N. Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance / N. Shunmoogam, P. Naidoo, R. Chilton // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2018. – Vol. 14. – P. 137–143.

## REFERENCES

1. Brown, M., Best, K., Pearce, M., Waugh, J., Robson, S., & Bell, R. (2013). Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.*, 28 (1), 1-19. DOI: 10.1007/s10654-013-9762-6.
2. Ukah, U.V., De Silva, D.A., Payne, B., Magee, L.A., Hutcheon, J.A., Brown, H., ..., & von Dadelszen, P. (2018). Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review. *Pregnancy Hypertens.*, 11, 115-123. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.11.00.
3. Spradley, F.T. (2017). Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 312 (1), R5-R12. DOI: 10.1152/ajpregu.00440.2016.
4. Iacobelli, S., Bonsante, F., & Robillard, P. (2017). Comparison of risk factors and perinatal outcomes in early onset and late onset preeclampsia: a cohort based study in Reunion Island. *J. Reprod. Immunol.*, 123, 12-16. DOI: 10.1016/j.jri.2017.08.005.
5. Carty, D., Delles, C., & Dominiczak, A. (2010). Preeclampsia and future maternal health. *J. Hypertens.*, 28 (7), 1349-1355. DOI: 10.1097/hjh.0b013e32833a39d0.
6. Taravati, A., & Tohidi, F. (2018). Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.*, 57 (6), 779-790. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.10.002.
7. Loskutova, T.A. (2013). Kharakteristika obmena i perekisnogo okisleniya lipidov u beremennykh s preeklampsiiyey i akusherskimi i perinatalnymi oslozhneniyami [Characteristics of lipid metabolism and peroxidation in pregnant women with preeclampsia and obstetric and perinatal complications]. *Ukr. Morfol. almanakh – Ukr. Morphol. Almanac*, 11 (1), 117-119 [in Russian].
8. Seshadri Reddy, V., Duggina, P., Vedhantam, M., Manne, M., Varma, N., & Nagaram, S. (2018). Maternal serum and fetal cord-blood ischemia-modified albumin concentrations in normal pregnancy and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.*, 31 (24), 3255-3266. DOI: 10.1080/14767058.2017.1368480.
9. Cohen, J.M., Beddaoui, M., Kramer, M.S., Platt, R.W., Basso, O., & Kahn, S. R. (2015). Maternal antioxidant levels in pregnancy and risk of preeclampsia and small for gestational age birth: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 10 (8), e0135192. DOI: 10.1371/journal.pone.0135192.
10. Williamson, R.D., McCarthy, C., McCarthy, F.P., & Kenny, L.C. (2017). Oxidative stress in pre-eclampsia; have we been looking in the wrong place? *Pregnancy Hypertens.*, 8, 1-5. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.01.004.
11. Draganovic, D., Lucic, N., Jojic, D., & Milicevic, S. (2017). Correlation of oxidative stress markers with ultrasound and cardiocography parameters with hypertension induced pregnancy. *Acta Inform. Med.*, 25 (1), 19-23. DOI: 10.5455/aim.2017.25.19-23.
12. Taysi, S., Tascan, A.S., Ugur, M.G., & Demir, M. (2019). Radicals, oxidative/nitrosative stress and preeclampsia. *Mini Rev. Med. Chem.*, 19 (3), 178-193. DOI: 10.2174/138957518666181015151350.
13. Poon, L., Shennan, A., Hyett, J., Kapur, A., Hadar, E., Divakar, H. ..., & Hod, M. (2019). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 145 (S1), 1-33. DOI: 10.1002/ijgo.12802.
14. Redman, C. (2017). Early and late onset preeclampsia: Two sides of the same coin. *Pregnancy Hypertens.*, 7, 58. DOI: 10.1016/j.preghy.2016.10.011.
15. Sonek, J., Krantz, D., Carmichael, J., Downing, C., Jessup, K., Haidar, Z., & McKenna, D. (2018). First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 218 (1), 126.e1-126.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.10.024.
16. Khodzhaeva, Z.S., Kholyn, A.M., & Vykhlaeva, E.M. (2013). Rannyyaya i pozdnyaya preeklampsiya: paradigmy patobiologii i klinicheskaya praktika [Early and late preeclampsia: pathobiology paradigms and clinical practice]. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstet. Gynecol.*, 10, 4-11 [in Russian].
17. Shamelashvyly K.L., Loskutova, T.A., & Shtemenko, N.Y. (2013). Korrelyatsiya pokazateley systemy gemostaza s markerami perekisnogo okisleniya lipidov u beremennykh s preeklampsiiyey [Correlation of hemostasis system indicators with markers of lipid peroxidation in pregnant women with preeclampsia]. *Visnyk Kharkivskogo Natsionalnoho universytetu im. V. N. Karazina. Ser. Biologiya – Bulletin of Kharkiv National University named after V. N. Karazin. Ser. Biology*, 1056, 17, 196-202. [in Russian].
18. Andraweera, P., Dekker, G., Thompson, S., Dissanayake, V., Jayasekara, R., & Roberts, C. (2014). Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  gene polymorphisms in early and late onset preeclampsia in Sinhalese women. *Placenta*, 35 (7), 491-495. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.04.008.
19. Altunina, N. (2015). Paraoksonaza-1 u khvorykh na tsukrovyyi diabet 2 typu, shcho perenesly ne-Q-infarkt miokarda [Paraoxonase-1 in patients with type 2 diabetes who underwent non-Q-myocardial infarction]. *Klinich. endokrynol. endokr. khirurhiia – Clin. Endocrinol. Endocr. Surg.*, 3 (51), 30-35. DOI: 10.24026/1818-1384.3(51).2015.75064 [in Ukrainian].
20. Shunmoogam, N., Naidoo, P., & Chilton, R. (2018). Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vasc. Health Risk Manag.*, 14, 137-143. DOI: 10.2147/VHRM.S165173.

Отримано 15.02.21

Прийнято до друку 16.03.21

Електронна адреса для листування: Loskutovata@gmail.com