

Ирина Анатольевна Андриевская

ДЫХАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

*ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН
675000, Благовещенск, Калинина, 22*

Рассматриваются основные механизмы формирования кислородной и метаболической недостаточности эритрона беременной в зависимости от степени тяжести герпес-вирусной инфекции. Выявлено значительное снижение pO_2 в артериальной крови беременных, инфицированных вирусом герпеса, приводящее к развитию декомпенсированного ацидоза с признаками гипоксии и изменению скорости окислительно-восстановительных реакций (снижение уровня супероксиддисмутазы и токоферола, нарастание содержания малонового альдегида), которые, в свою очередь, способствовали нарушению гемосинтеза и кислородтранспортной функции гемоглобина. Одновременно в эритроцитах периферической крови беременных с герпесной патологией установлено подавление активности ферментов гликолитического цикла (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы), а также карбоангидразы, участвующей в переносе и гидратации углекислого газа.

Ключевые слова: хроническая герпес-вирусная инфекция, беременность, дыхательная функция крови

Согласно современным представлениям герпес-вирусную инфекцию можно отнести к разряду социально значимых заболеваний, так как частота инфицирования населения земного шара, по данным ВОЗ, составляет примерно 100 % [1, 2]. В то же время самое тревожное в такой ситуации – это развитие обострения инфекции почти в 90 % случаев во время беременности с тяжелым по агрессивности течением, в результате чего в 40 % случаев у детей появляются осложнения в виде задержки внутриутробного развития плода, хронической внутриутробной гипоксии плода, гипотрофии, поражения ЦНС и иммунодефицита [3-6]. Одной из вероятных причин формирования таких нарушений является изменение гормонообразующей и дыхательной функций фетоплацентарного комплекса [7-11]. В этом отношении эритроциты как связующее звено между внешним и внутренним дыханием (в сочетании с гемодинамикой) обеспечивают адекватную доставку кислорода тканям. Поскольку неонатальный эритроцит не контактирует с атмосферным воздухом, вентиляционная функция легких плода на период внутриутробного развития замещается газотранспортной функцией крови матери и соответственно тканей плаценты. В литературе последних лет мы не встретили работ, в которых изучается газотранспортная функция крови беременных, больных герпесной инфекцией. Данные о состоянии периферического звена эритрона при физиологичес-

кой беременности и беременности, осложненной различного рода патологиями, довольно разноречивы и требуют дальнейшего исследования [12-15].

Поэтому целью настоящей работы является изучение на молекулярно-клеточном уровне закономерностей и механизмов развития нарушений дыхательной функции крови у беременных с различной степенью тяжести герпес-вирусной инфекции, что позволит прогнозировать появление ранних доклинических форм гипоксии у плода и новорожденных.

Материалы и методы

Проведено исследование периферической крови женщин в родах на сроке гестации 37-40 недель ($n=40$) с учетом титров антител к вирусу простого герпеса (ВПГ) – основная группа, а также практически здоровых беременных на тех же сроках ($n=40$), составивших контрольную группу. В группу сравнения вошли небеременные здоровые женщины в возрасте 20-35 лет ($n=40$). Исследования проводились в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003 г.

Для оценки дыхательной активности крови использованы следующие методы исследования: кислотно-

Андриевская И.А. – ст. науч. сотр., канд. биол. наук, e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

щелочной баланс определяли на анализаторе газов крови и электролитов «CHIRON» (USA); содержание внутриэритроцитарной 2,3-дифосфоглицериновой кислоты (2,3-ДФГ) и АТФ оценивали спектрофотометрическим методом [16]; фракции гемоглобина (HbA, HbA₂, HbF) получали методом диск-электрофореза в ПААГ; расчет «эффективной» фракции 2,3-ДФГ проводили по формуле $2,3\text{-ДФГ} \cdot ((\text{HbA} \% + 0,4 \cdot \text{HbF} \%)/100 \%)$ [17]; об интенсивности газообмена в крови судили по показателям оксигемоглобина (HbO₂) и метгемоглобина (метHb), выявляемых по прописи Кушаковского; состояние гликолитических процессов определяли по стандартным методам исследования активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) (наборы реагентов «SENTINEL DIAGNOSTICS», Италия); интенсивность процессов свободнорадикального окисления оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) (наборы реагентов «RANDOX Laboratories Ltd.», Англия), выходу малонового альдегида (МДА) и содержанию токоферола [18]; выведение внутриклеточного CO₂ и степень его гидратации в эритроцитах крови определяли по интенсивности гистохимической реакции на карбоангидразу по методу Курата.

Результаты и обсуждение

В оксигенации тканей плаценты и развивающегося плода большую роль играет система красной крови матери. Рост нейрогормональной активности во время беременности, особенно во второй ее половине, приводил к развитию альвеолярной гипервентиляции легких, которая в свою очередь способствовала изменению кислотно-щелочного равновесия и газового состава артериальной крови. Из **табл. 1** следует, что средние значения ВЕ у практически здоровых женщин в родах несколько превышали значения, характерные для небеременных женщин ($-2,80 \pm 0,85$ и $-0,98 \pm 0,61$ ммоль/л соответственно). Величина рСО₂,

наоборот, снижалась ($42,16 \pm 0,92$ мм. рт. ст., в группе сравнения - $44,00 \pm 0,82$ мм. рт. ст.), что свидетельствовало о появлении признаков гипокапнии. В то же время на фоне увеличивающегося количества кислых продуктов в крови практически здоровых рожениц выявлялось некоторое снижение содержания истинных (HCO₃^{-act}) ($25,80 \pm 0,56$ ммоль/л, в группе сравнения - $27,60 \pm 0,25$ ммоль/л) и стандартных (HCO₃^{-std}) бикарбонатов ($23,00 \pm 0,87$ ммоль/л, в группе сравнения - $25,10 \pm 0,18$ ммоль/л), а также общего CO₂ ($26,40 \pm 0,54$ ммоль/л, в группе сравнения - $28,7 \pm 0,78$ ммоль/л). Сдвига pH крови в сторону кислой реакции не наблюдалось ($7,40 \pm 0,07$, в группе сравнения - $7,4 \pm 0,05$), что указывало на регулирующие реакции организма практически здоровых беременных.

Таким образом, можно предположить, что первично в организме практически здоровой женщины в родах развивалось состояние компенсированного ацидоза, которое, вероятно, связано с особенностями обменных процессов матери и плода в период родов. В ответ на изменение кислотно-щелочного равновесия отмечалось формирование первичной стадии адаптивной реакции – усиление выведения кислых валентностей в форме углекислого газа в результате гипервентиляции и появление признаков гипокапнии. Затем, по мере нарастания ацидоза, происходило количественное снижение карбонатных буферов и буферных оснований.

Необходимо отметить, что выявленные в артериальной крови практически здоровых рожениц признаки незначительного ацидотического сдвига довольно быстро выравнивались, и организм мало страдал от изменений в метаболизме, чего нельзя сказать о женщинах, беременность которых была осложнена различной по степени агрессивности герпес-вирусной инфекцией. У рожениц с высокими показателями титров антител к ВПГ 1:12800 выявлялось достоверное накопление в артериальной крови кислых продуктов

Таблица 1

Динамика показателей кислотно-щелочного равновесия в артериальной крови женщин в родах на сроке гестации 37-40 недель в зависимости от титров антител к ВПГ

Группа	Показатели КЩС					
	pH	pCO ₂ , мм. рт. ст.	ВЕ, ммоль/л	HCO ₃ ^{-act} , ммоль/л	HCO ₃ ^{-std} , ммоль/л	tCO ₂ , ммоль/л
Роженицы с титром антител к ВПГ: 1:12800	$7,29 \pm 0,01$ p<0,001	$33,80 \pm 0,47$ p<0,001	$-8,00 \pm 0,85$ p<0,001	$20,10 \pm 0,91$ p<0,001	$19,70 \pm 0,35$ p<0,001	$21,20 \pm 0,53$ p<0,001
	$7,34 \pm 0,01$ p<0,05	$39,70 \pm 1,18$ p<0,001	$-4,40 \pm 0,23$ p<0,001	$22,30 \pm 0,25$ p<0,001	$21,40 \pm 0,51$ p<0,001	$24,30 \pm 0,42$ p<0,001
Практически здоровые роженицы	$7,40 \pm 0,07$	$42,16 \pm 0,92$	$-2,80 \pm 0,85$ p<0,001	$25,80 \pm 0,56$ p<0,01	$23,00 \pm 0,87$ p<0,01	$26,40 \pm 0,54$ p<0,01
Небеременные женщины	$7,40 \pm 0,05$	$44,00 \pm 0,82$	$-0,98 \pm 0,61$	$27,60 \pm 0,25$	$25,10 \pm 0,18$	$28,70 \pm 0,78$

обмена, что подтверждалось резким повышением в 2 раза величины ВЕ ($-8,00 \pm 0,85$ ммоль/л, в контрольной группе - $-2,80 \pm 0,85$ ммоль/л), коррелирующим со значительным снижением показателей pCO_2 ($33,8 \pm 0,5$ мм. рт. ст., в контрольной группе - $43,2 \pm 0,9$ мм. рт. ст.). Нарастание признаков ацидоза при выраженной гипокапнии в условиях герпесной инфекции способствовало снижению щелочных резервов организма рожениц, что выражалось в уменьшении показателей стандартных и истинных бикарбонатов ($20,10 \pm 0,91$ и $19,70 \pm 0,35$ ммоль/л, соответственно) по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе ($23,00 \pm 0,87$ и $25,8 \pm 0,56$ ммоль/л, соответственно). Сниженными оказались и показатели общего CO_2 ($21,20 \pm 0,53$ мм. рт. ст., в контрольной группе - $26,40 \pm 0,54$ мм. рт. ст.). Необходимо указать, что регистрируемый в артериальной крови рожениц с активной герпесной инфекцией метаболический дисбаланс приводил к сдвигу pH крови в сторону кислой реакции ($7,29 \pm 0,01$, в контрольной группе - $7,40 \pm 0,07$), способствуя формированию декомпенсированного ацидоза. Снижение проявлений герпесной инфекции (титр антител к ВПГ 1:3200) во время беременности в некоторой степени способствовало улучшению показателей кислотно-щелочного равновесия артериальной крови, но выявленные изменения также имели ацидотический характер с признаками умеренной гипокапнии. В ходе исследования в артериальной крови женщин в период родов отмечены повышенные по сравнению с контрольной группой показатели величины ВЕ ($-4,40 \pm 0,23$ ммоль/л). Сниженными оказались значения pH крови ($7,34 \pm 0,01$), а также pCO_2 ($39,7 \pm 1,2$ мм. рт. ст.), буферных оснований (HCO_3^- -act - $22,3 \pm 0,2$ ммоль/л, HCO_3^- -std - $21,40 \pm 0,51$ ммоль/л) и общего CO_2 ($24,3 \pm 0,4$ ммоль/л).

Обнаруженный в ходе исследования недостаток буферных оснований у женщин с герпесной патологией в период родов наряду с гипокапнией способствовал развитию кислородной недостаточности, которая определялась изменением парциального давления

кислорода и газотранспортной функции гемоглобина. Рассматривая газовый состав артериальной крови женщин с физиологической беременностью, следует заметить, что значительных сдвигов в обеспечении организма кислородом выявлено не было. Величина pO_2 существенно не отличалась от аналогичных показателей в группе небеременных женщин ($39,22 \pm 0,50$ мм. рт. ст., в группе сравнения $40,21 \pm 0,80$ мм. рт. ст.) (табл. 2), что соответствовало незначительному снижению значений $p50$, отражающих степень насыщения гемоглобина кислородом ($29,1 \pm 0,9$ мм. рт. ст., в группе сравнения - $30,7 \pm 0,8$ мм. рт. ст.). Снижение сродства гемоглобина к кислороду и отдача его тканям, подтверждаемая компенсаторным увеличением концентрации внутриэритроцитарного 2,3-ДФГ, приводили к некоторому уменьшению содержания оксигемоглобина в крови ($95,30 \pm 0,17\%$, в группе сравнения - $97,80 \pm 0,37\%$), что коррелировало с низкими показателями общего гемоглобина ($115 \pm 0,15$ г/л, у небеременных - $120 \pm 1,3$ г/л). Содержание метгемоглобина в крови рожениц с физиологической беременностью практически не изменялось по сравнению с его содержанием в крови небеременных женщин ($0,81 \pm 0,12$ и $0,78 \pm 0,11\%$ соответственно).

У женщин, перенесших обострение герпесной инфекции во время гестации, в родах отмечалось напряженное состояние кислородного гомеостаза, которое зависело от степени агрессивности вируса. Так, на высоте герпесной интоксикации, когда титр антител к ВПГ достигал 1:12800, наблюдалось резкое падение парциального напряжения кислорода в артериальной крови рожениц ($27,63 \pm 0,70$ мм. рт. ст., в контрольной группе - $39,22 \pm 0,50$ мм. рт. ст.), приводящее к уменьшению степени сатурации гемоглобина кислородом ($25,1 \pm 0,5$ мм. рт. ст., в контрольной группе - $30,7 \pm 0,8$ мм. рт. ст.). Одновременно в крови таких беременных регистрировалось уменьшение концентрации общего гемоглобина ($98 \pm 0,73$ г/л, в контрольной группе - $115 \pm 0,15$ г/л) и соответственно связанной с кислородом окси-структуры ($90,20 \pm 0,47\%$, в контрольной

Таблица 2

Динамика показателей газотранспортной функции крови рожениц на сроке гестации 37-40 недель в зависимости от титров антител к ВПГ Г

Группа беременных	pO_2 , мм. рт. ст.	$p50$, мм. рт. ст.	Hb, г/л	HbO ₂ , %	метHb, %
Роженицы с титром антител к ВПГ: 1:12800	$27,63 \pm 0,70$ $p < 0,001$	$25,1 \pm 0,5$ $p < 0,001$	$98 \pm 0,73$ $p < 0,001$	$90,20 \pm 0,47$ $p < 0,001$	$1,11 \pm 0,11$ $p < 0,001$
	$29,98 \pm 0,40$ $p < 0,001$	$27,1 \pm 0,3$ $p < 0,001$	$109 \pm 0,35$ $p < 0,001$	$93,30 \pm 0,44$ $p < 0,001$	$0,98 \pm 0,13$ $p < 0,001$
Практически здоровые роженицы	$39,22 \pm 0,50$	$29,1 \pm 0,9$	$115 \pm 0,15$ $p < 0,05$	$95,30 \pm 0,27$	$0,81 \pm 0,12$
Небеременные женщины	$40,21 \pm 0,80$	$30,7 \pm 0,8$	$120,0 \pm 1,3$	$97,80 \pm 0,37$	$0,78 \pm 0,11$

группе - $97,80 \pm 0,37$ %). При этом содержание метгемоглобина значительно повышалось ($1,11 \pm 0,11$ %, в контрольной группе - $0,81 \pm 0,12$ %), что влияло на транспорт кислорода и приводило к появлению признаков гемической гипоксии.

У рожениц с низкими значениями титра антител к ВПГ 1:3200 отмечено некоторое улучшение кислородтранспортных свойств крови, которое выражалось в росте pO_2 ($29,98 \pm 0,40$ мм. рт. ст.) и степени насыщения гемоглобина кислородом, о чем свидетельствовала величина $p50$ ($27,1 \pm 0,3$ мм. рт. ст.). Более высокими оказались концентрации общего гемоглобина ($109 \pm 0,35$ г/л), а также оксигемоглобина крови ($93,30 \pm 0,44$ %) при сниженных значениях метгемоглобина ($0,98 \pm 0,13$ %).

Выявленное нарушение газотранспортных свойств крови у беременных с герпесной патологией, несомненно, служит критерием кислородной недостаточности, но механизмы ее развития лежат значительно глубже и зависят от ряда факторов, одним из которых является процесс гемосинтеза. Как известно, гемоглобин является основным звеном, участвующим в переносе газов крови – кислорода и углекислого газа. Для нормальных конформационных «гем-гемовых» переходов при оксигенации гемоглобина необходимым условием является наличие неизмененных глобиновых цепей, определяющих состав его фракций – HbA, HbA₂, HbF в процентном отношении. Причем эритроцит взрослого человека будет содержать больше гемоглобина A, обладающего меньшим сродством к кислороду, что способствует лучшей оксигенации организма. Изложенное выше подтверждалось результатами исследования, когда в эритроцитах вполне здоровых небеременных женщин было выявлено преобладание основной фракции гемоглобина HbA ($92,1 \pm 0,7$ %) над HbA₂ ($5,1 \pm 0,3$ %) и HbF ($2,8 \pm 0,5$ %) (табл. 3). Одновременно в периферической крови определялся значительный уровень термостабильного гемоглобина ($92,4 \pm 0,3$ %), по сравнению с термолабильным ($7,6 \pm 0,1$ %), что соответствовало высоким показателям основного гемоглобина A (табл. 4). Следовательно, для нормального функционирования молекулы гемоглобина необходимым условием являлась возможность непрерывного перехода деоксигенированных структур при адекватных «гем-гемовых» взаимодействиях в условиях нормального гемосинтеза.

Вместе с тем перестройка функциональных систем организма практически здоровой женщины в период родов, которая наблюдалась на уровне эритрона, способствовала, как указано выше, изменению кислородного режима, что проявлялось в изменении скорости перехода одной структуры гемоглобина в другую и сопровождалось перераспределением

Таблица 3

Содержание отдельных фракций гемоглобина в крови рожениц на сроке гестации 37-40 недель в зависимости от титров антител к ВПГ

Группы	Фракции Hb, %		
	A	A ₂	F
Роженицы с титром антител к ВПГ: 1:12800	$87,43 \pm 0,29$ $p < 0,01$	$8,14 \pm 0,15$ $p < 0,001$	$4,42 \pm 0,16$ $p < 0,05$
	$89,15 \pm 0,43$ $p < 0,001$	$7,14 \pm 0,51$ $p < 0,001$	$3,71 \pm 0,21$ $p < 0,001$
Практически здоровые роженицы	$90,83 \pm 0,97$ $p < 0,05$	$5,93 \pm 0,54$	$3,24 \pm 0,28$ $p < 0,05$
Небеременные женщины	$92,1 \pm 0,7$	$5,1 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,5$

Таблица 4

Динамика показателей термостабильных и нестабильных форм гемоглобина в крови рожениц на сроке гестации 37-40 недель в зависимости от титров антител к ВПГ

Группы	Гемоглобин	
	термостабильный, %	термолабильный, %
Роженицы с титром антител к ВПГ: 1:12800	$74,14 \pm 0,96$ $p < 0,001$	$25,86 \pm 0,78$ $p < 0,001$
	$79,84 \pm 2,19$ $p < 0,05$	$20,16 \pm 0,31$ $p < 0,001$
Практически здоровые роженицы	$87,21 \pm 0,42$ $p < 0,05$	$12,78 \pm 0,23$ $p < 0,05$
Небеременные женщины	$92,4 \pm 0,3$	$7,6 \pm 0,1$

процентного соотношения основных его фракций, а следовательно, и свойств. Данное высказывание подтверждалось результатами исследования, когда в эритроцитах периферической крови рожениц отмечалось некоторое уменьшение процентного содержания HbA ($90,83 \pm 0,97$ %), в то время как значения HbA₂ ($5,93 \pm 0,54$ %) и HbF ($3,24 \pm 0,28$ %), наоборот, повышались по сравнению с аналогичными показателями в группе небеременных женщин. Выявленные изменения в составе фракций гемоглобина в группе практически здоровых женщин в родах способствовали изменению его стабильности, которая определялась снижением уровня термостабильного гемоглобина ($87,21 \pm 0,42$ %) и увеличением уровня термолабильного ($12,78 \pm 0,23$ %).

В то же время, сопутствующее беременности обострение герпесной инфекции (титр антител к ВПГ

Таблица 5

Динамика показателей активности супероксиддисмутазы, МДА и токоферола в крови рожениц на сроке гестации 37-40 недель в зависимости от титров антител к ВПГ

Группа	СОД, Ед/г Нб	МДА, мкмоль/мл	Токоферол, ммоль/л
Роженицы с титром антител к ВПГ: 1:12800	230,37±2,51 p<0,001	1,220±0,008 p<0,001	1,63±0,11 p<0,01
	289,51±3,12 p<0,001	0,960±0,007 p<0,001	1,72±0,10 p<0,01
1:3200			
Практически здоровые роженицы	402,73±5,87 p<0,001	0,890±0,005 p<0,05	1,96±0,09 p<0,05
Небеременные женщины	311,54±4,12	0,74±0,09	2,15±0,15

1:12800), при котором отмечалась реакция метаболической декомпенсации эритрона, способствовало дестабилизации молекулы гемоглобина, связанной с нарушением процессов гемосинтеза. В результате в эритроцитах периферической крови рожениц с активной герпесной инфекцией отмечалось снижение основной фракции гемоглобина НbА (89,15±0,43 %) на фоне повышенных значений минорных компонентов НbА₂ (7,14±0,51 %) и НbF (3,71±0,21 %) по сравнению с показателями контрольной группы. Очевидно, что такое перераспределение в соотношении основных фракций гемоглобина послужило причиной появления высоких показателей его нестабильных форм (25,86±0,78 %) по сравнению со стабильными, содержание которых резко уменьшалось (74,14±0,96 %).

При снижении проявлений герпесной инфекции (титр антител к ВПГ 1:3200) выраженность структурных перестроек молекулы гемоглобина уменьшалась, но изменения в содержании основных его фракций все же имели место. Так, значения НbА в крови женщин в родах с низкоавидными антителами к ВПГ заметно повышались (85,43±0,29 %), а показатели НbА₂ и НbF соответственно снижались (10,14±0,15 и 4,42±0,16 %) по сравнению с показателями предыдущей группы. Одновременно улучшались функциональные свойства гемоглобина в представленной группе рожениц: несколько снижалась концентрация термолабильного (20,16±0,31 %) и повышалось содержание термостабильного (79,84±2,19 %), хотя показатели оставались ниже значений контрольной группы.

Установленные изменения в количественном соотношении основных фракций гемоглобина, а также появление в крови рожениц с герпесной инфекцией патологически нестабильных его форм объяснялись, с одной стороны, вероятным нарушением процессов гемосинтеза, с другой - инициацией свободнорадикального окисления и накопления в жидких средах супероксидных радикалов, гидроперекисей и МДА. Рост нейрогормональной активности в условиях

формирующегося окислительного стресса во время физиологических родов способствовал повышению скорости окислительных реакций и накоплению в периферической крови МДА (0,890±0,008 мкмоль/мл, в группе сравнения - 0,74±0,09 мкмоль/мл) при одновременном снижении уровня токоферола (1,96±0,09 ммоль/мл, в группе сравнения - 2,15±0,15 ммоль/мл) (табл. 5). Увеличение содержания недоокисленных продуктов в крови компенсировалось повышением активности противорадикальной защиты, представленной в мембранах эритроцитов супероксиддисмутазой (СОД) (402,73±5,87 Ед/г Нб, в группе сравнения - 311,54±4,12 Ед/г Нб), что способствовало поддержанию динамического равновесия организма женщины на новом уровне.

Вместе с тем обострение герпесной инфекции во время беременности с высокой степенью агрессивности вируса в условиях кислородной недостаточности тканевых структур приводило к перестройке клеточного метаболизма с ограничением анаэробных процессов. При этом развивался ацидоз, активизировались протеолитические и окислительные процессы, что в свою очередь вызывало повреждение клеточных мембран и способствовало выбросу в периферическую кровь больших количеств МДА (1,220±0,008 мкмоль/мл, в контрольной группе - 0,890±0,008 мкмоль/мл). При этом уровень токоферола у рожениц в период разгара инфекции был достаточно низким, для того чтобы стабилизировать процессы перекисидации липидов (1,63±0,11 ммоль/мл, в контрольной группе - 1,96±0,09 ммоль/мл). Сниженной оказалась активность ферментативной системы, участвующей в дисмутации активных форм кислорода, СОД (230,37±2,51 Ед/г Нб, в контрольной группе - 402,73±5,87 Ед/г Нб).

Уменьшение проявлений герпесной инфекции во время беременности (титр антител к ВПГ 1:1600-1:3200) способствовало некоторому улучшению состояния противорадикальной защиты в период родов, однако

значения оставались ниже показателей контрольной группы. Содержание МДА в периферической крови рожениц было повышенным ($0,960 \pm 0,008$ мкмоль/мл), уровни токоферола и СОД соответственно снижались ($1,72 \pm 0,10$ ммоль/мл и $289,51 \pm 3,12$ Ед/г Нв).

Таблица 6

Динамика показателей общего и связанного с гемоглобином 2,3-ДФГ у женщин в родах на сроке гестации 37-40 недель в зависимости от титров антител к ВПГ

Группа	2,3-ДФГ, мкмоль/мл	эффективная 2,3-ДФГ, мкмоль/мл
Роженицы с титром антител к ВПГ: 1:12800	$7,05 \pm 0,07$ $p < 0,001$	$6,82 \pm 0,01$ $p < 0,001$
	$6,36 \pm 0,09$ $p < 0,05$	$6,061 \pm 0,16$ $p < 0,01$
Практически здоровые роженицы	$5,77 \pm 0,14$ $p < 0,01$	$5,01 \pm 0,25$ $p < 0,05$
Небеременные женщины	$4,7 \pm 0,11$	$4,54 \pm 0,12$

Установленный факт усиления свободнорадикальных процессов в эритроне рожениц с герпесной инфекцией указывал на изменение кислородтранспортных свойств эритроцитов, которые в свою очередь определялись активностью механизмов, регулирующих сродство гемоглобина к кислороду – 2,3-ДФГ (табл. 6). Так, если у практически здоровых женщин в родах эффект повышенной отдачи кислорода гемоглобином регулировался компенсаторным увеличением содержания общего ($5,77 \pm 0,14$ мкмоль/мл, в группе сравнения - $4,70 \pm 0,11$ мкмоль/мл) и связанного 2,3-ДФГ ($5,01 \pm 0,25$ мкмоль/мл, в группе сравнения - $4,54 \pm 0,12$ мкмоль/мл) при неизменной концентрации водородных ионов, то у рожениц с титром антител к ВПГ 1:12800 данный механизм не реализовывался, так как одновременно со значительным увеличением уровня внутриэритроцитарного 2,3-ДФГ ($7,05 \pm 0,07$ мкмоль/мл, в контрольной группе - $5,77 \pm 0,14$ мкмоль/

мл) и его «эффективной» фракции ($6,82 \pm 0,01$ мкмоль/мл, в контрольной группе - $5,01 \pm 0,25$ мкмоль/мл) снижалась концентрация водородных ионов и CO_2 . При этом дополнительный эффект 2,3-ДФГ на сродство гемоглобина к кислороду был полностью нивелирован уменьшением данных величин в артериальной крови. В результате сродство гемоглобина к кислороду не снижалось, и организм женщины в период родов испытывал кислородную недостаточность из-за снижения перехода деокси- окси структур. При снижении активности герпесной инфекции во время беременности (титр антител к ВПГ 1:3200) уровень выявляемого общего ($6,36 \pm 0,09$ мкмоль/мл) и связанного с гемоглобином 2,3-ДФГ ($6,061 \pm 0,160$ мкмоль/мл) хотя и снижался, но признаки кислородной недостаточности все же имели место.

Обнаруженные изменения в составе и свойствах гемоглобина при нарушении механизмов регуляции присоединения и отдачи кислорода тканям у рожениц с герпесной патологией способствовали структурно-метаболической перестройке эритроцитов, а следовательно, снижению интенсивности энергообмена на уровне АТФ. В период родов, который требует больших энергозатрат, у женщин с физиологической беременностью выявлено снижение показателей как общего ($0,69 \pm 0,02$ мкмоль/мл, в группе сравнения - $0,72 \pm 0,04$ мкмоль/мл), так и связанного с гемоглобином АТФ ($5,56 \pm 0,107$ мкмоль/мл, в группе сравнения - $6,1 \pm 0,101$ мкмоль/мл) (табл. 7). При этом регистрировалось увеличение уровня общего ($0,145 \pm 0,002$ мкмоль/мл, в группе сравнения - $0,098 \pm 0,013$ мкмоль/мл) и неорганического фосфора ($0,089 \pm 0,005$ мкмоль/мл, в группе сравнения - $0,075 \pm 0,013$ мкмоль/мл), свидетельствующее о повышении скорости дефосфорилирующих реакций.

Активизация герпесной инфекции во время беременности, которая сопровождалась повышением титра антител к ВПГ 1:12800, приводила к истощению энергетических возможностей эритроцитов, которые проявлялись в снижении синтеза и увели-

Таблица 7

Динамика показателей АТФ, общего и неорганического фосфора у женщин в родах на сроке гестации 37-40 недель в зависимости от титров антител к ВПГ

Группа	Общий АТФ, мкмоль/мл	АТФ на 1 г Нв, мкмоль/мл	Общий F, мкмоль/мл	Неорганический F, мкмоль/мл
Роженицы с титром антител к ВПГ: 1:12800	$0,50 \pm 0,01$ $p < 0,001$	$4,430 \pm 0,073$ $p < 0,001$	$0,158 \pm 0,002$ $p < 0,001$	$0,109 \pm 0,006$ $p < 0,05$
	$0,550 \pm 0,004$ $p < 0,001$	$5,040 \pm 0,051$ $p < 0,001$	$0,150 \pm 0,001$ $p < 0,05$	$0,097 \pm 0,001$
Практически здоровые роженицы	$0,69 \pm 0,02$	$5,560 \pm 0,107$ $p < 0,05$	$0,145 \pm 0,002$ $p < 0,001$	$0,089 \pm 0,005$ $p < 0,05$
Небеременные женщины	$0,72 \pm 0,04$	$6,100 \pm 0,101$	$0,098 \pm 0,013$	$0,075 \pm 0,013$

чении гидролиза АТФ. В результате количество выявляемого в крови рожениц с герпесной инфекцией общего ($0,50 \pm 0,01$ мкмоль/мл, в контрольной группе - $0,69 \pm 0,02$ мкмоль/мл) и связанного с гемоглобином АТФ ($4,43 \pm 0,073$ мкмоль/мл, в контрольной группе - $5,560 \pm 0,107$ мкмоль/мл) резко снижалось (табл. 6). Одновременно наблюдался значительный прирост общего ($0,158 \pm 0,002$ мкмоль/мл, в контрольной группе - $0,145 \pm 0,002$ мкмоль/мл) и неорганического ($0,109 \pm 0,006$ мкмоль/мл, в контрольной группе - $0,089 \pm 0,005$ мкмоль/мл) фосфора. Снижение титра антител к ВПГ до 1:3200 в крови рожениц уменьшало выраженность функциональных перестроек эритроцитов, но изменения в энергообмене оставались. Выявлено снижение содержания общего ($0,550 \pm 0,004$ мкмоль/мл) и связанного АТФ ($5,040 \pm 0,051$ мкмоль/мл), повышенными оставались значения общего ($0,15 \pm 0,001$ мкмоль/мл) и неорганического ($0,097 \pm 0,001$ мкмоль/мл) фосфора.

Следует отметить, что выявленные изменения в энергообеспечении эритроцитов у рожениц с герпесной инфекцией, происходящие под влиянием иммунологических и нейрогормональных реакций, могут не только затруднять течение самих этих реакций, но и затрагивать другие функции данных клеток, усугубляя патологические изменения в организме. В частности, среди эффектов, опосредованных герпесной инфекцией, отмечено подавление процессов гликолиза, а именно снижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и ферментов глутатионредуктазного цикла, определяющих уровень восстановленного глутатиона, что отличается от аналогичных показателей у женщин с физиологической беременностью. Регистрируемый рост метаболической потребности в кислороде и энергетически значимых продуктов во время беременности приводил к смещению обмена веществ в сторону преобладания анаэробных процессов, что подтверждалось результатами исследования, когда в эритроцитах практически здоровых женщин в родах наблюдалось повышение концен-

трации основного фермента гликолиза – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ($57,64 \pm 1,58$ МЕ/л, в группе сравнения - $45,23 \pm 1,48$ МЕ/л) (табл. 8). Увеличение образующихся при окислении глюкозы окисленного глутатиона и гидроперекисей приводило к адекватному повышению активности антиокислительных ферментов глутатионредуктазы ($10,82 \pm 0,18$ Ед/г Нб, в группе сравнения - $6,42 \pm 0,98$ Ед/г Нб) и глутатионпероксидазы ($15,68 \pm 0,16$ Ед/г Нб, в группе сравнения - $10,24 \pm 1,13$ Ед/г Нб), что может быть расценено как компенсаторный механизм повышения адаптивной реакции системы эритрона на перестройку кислородного гомеостаза.

У женщин в родах, беременность которых осложнялась обострением герпесной инфекции (титр антител к ВПГ 1:12800), выявлены существенные отклонения показателей энергетического метаболизма эритроцитов, что позволило говорить о биохимической дезадаптации, протекавшей с критическим снижением активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ($35,97 \pm 1,97$ МЕ/л, в контроле - $57,64 \pm 1,58$ МЕ/л). Данный факт свидетельствовал о блокаде либо отсутствии стимуляции гликолитического процесса вследствие накопления недоокисленных продуктов обмена, сдвигающих рН крови в сторону кислой реакции. Снижение токсического влияния вируса герпеса на эритроцит (титр антител к ВПГ 1:3200) способствовало менее значительному подавлению метаболической активности фермента ($50,48 \pm 0,40$ МЕ/л).

Выявленные изменения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в период активации герпесной инфекции закономерны и имели, по-видимому, мембраногенный характер, выражающийся в подавлении скорости метаболических реакций эритроцитов вследствие усиления процессов пероксидации липидов. Этот эффект может быть усилен состоянием антиокислительной защиты, которая подавлялась в связи со снижением синтеза восстановленной формы глутатиона, определяющего глутатионредуктазную и глутатионпероксидазную активность эритроцитов.

Таблица 8

Показатели активности ферментов гликолитического цикла в эритроцитах рожениц (37-40 недель гестации) в зависимости от титров антител к ВПГ

Группа	Г-6-ФДГ, МЕ/л 10^9 эритроцитов	ГР, Ед/г Нб	ГП, Ед/г Нб
Роженицы с титром антител к ВПГ: 1:12800	$35,97 \pm 1,97$ $p < 0,001$	$4,48 \pm 0,22$ $p < 0,001$	$5,82 \pm 0,138$ $p < 0,001$
	$50,48 \pm 0,40$ $p < 0,05$	$8,36 \pm 0,14$ $p < 0,05$	$8,62 \pm 0,124$ $p < 0,001$
Практически здоровые роженицы	$57,64 \pm 1,58$ $p < 0,001$	$10,82 \pm 0,18$ $p < 0,001$	$15,68 \pm 0,16$ $p < 0,001$
Небеременные женщины	$45,23 \pm 1,48$	$6,42 \pm 0,98$	$10,24 \pm 1,13$

Сопоставление показателей энергетического обмена эритроцитов у женщин в родах с герпесной инфекцией выявило линейную зависимость активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и показателей глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы. Так, в период наивысшей герпетической интоксикации (титр антител к ВПГ 1:6400-1:12800) и наиболее сниженной активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы отмечалось подавление глутатионредуктазной ($4,48 \pm 0,22$ Ед/г Нб, в контрольной группе - $10,82 \pm 0,18$ Ед/г Нб) и глутатионпероксидазной реакций ($5,820 \pm 0,138$ Ед/г Нб, в контрольной группе - $15,68 \pm 0,16$ Ед/г Нб) в эритроцитах женщин в родах. При малоактивной герпесной инфекции (титр антител к ВПГ 1:3200) имелись более «благоприятные» изменения активности НАДФН-зависимых ферментов. Отмечалось повышение глутатионредуктазной активности ($8,36 \pm 0,14$ Ед/г Нб) и снижение показателей глутатионпероксидазы ($8,620 \pm 0,124$ Ед/г Нб), что позволяет говорить о восстановлении компенсаторных механизмов в регуляции антиокислительной защиты мембран эритроцитов.

Вместе с тем при беременности, осложненной герпесной инфекцией, нарушался не только транспорт кислорода, но и выведение образующейся в ходе энергетического обмена глюкозы углекислоты, которая находилась под контролем мембраносвязанной карбоангидразы. Как известно, необходимым условием оптимального функционирования данного фермента является стабильное кислотно-щелочное состояние организма при неизменном газовом составе крови. Изменение одного из параметров приводит к нарушению активности фермента, а следовательно, к накоплению либо к снижению содержания углекислоты в тканевых структурах. Изучение активности фермента при беременности, осложненной высокоактивной герпесной инфекцией (титр антител к ВПГ 1:12800), показало, что при установленной биохимической дезадаптации внутриклеточных обменных процессов (накопление кислых валентностей, смещение рН крови в сторону кислой реакции) происходило достоверное снижение интенсивности гистохимической реакции в мембранах эритроцитов рожениц на карбоангидразу ($0,059 \pm 0,020$ усл. ед., в контроле - $0,085 \pm 0,020$ усл. ед., $p < 0,01$) (рис.).

Анализ полученных результатов исследования позволил заключить, что обострение герпес-вирусной инфекции во время беременности с агрессивным по степени выраженности течением является фактором неблагоприятного прогноза для нормального развития плода и благополучного развития беременности при подготовке к родам, поскольку происходили сле-

дующие изменения в эритроне женщины:

- появлялись признаки окислительного стресса (декомпенсированный ацидоз, накопление продуктов перекисидации липидов, изменение активности системы противорадикальной защиты);
- нарушались процессы, связанные с синтезом основных фракций гемоглобина, что способствовало изменению конформационной стабильности и кислородтранспортных свойств;
- изменялась регуляция механизмов отдачи и присоединения кислорода гемоглобином;
- появлялись признаки снижения энергопродукции клетками красной крови;
- нарушалось выведение эритроцитами углекислого газа.

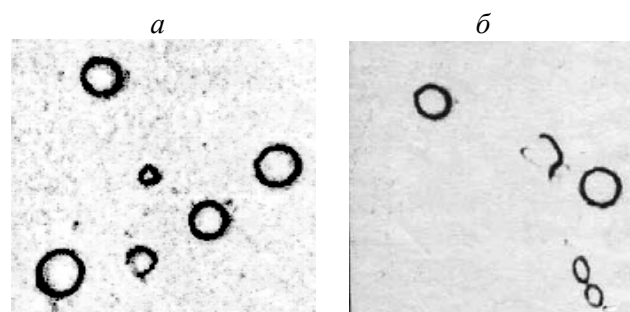


Рисунок. Активность карбоангидразы в эритроцитах периферической крови женщин в родах (37-40 недель гестации): а – высокая активность выявляемого фермента в мембранах эритроцитов практически здоровых рожениц ($0,085 \pm 0,020$ усл. ед.); б – снижение активности эритроцитарной карбоангидразы у рожениц, инфицированных вирусом герпеса (титр антител к ВПГ 1:12800) ($0,059 \pm 0,020$ усл. ед.). $\times 40$

Выводы

1. Герпес-вирусная инфекция у беременных сопровождается развитием декомпенсированного ацидоза, что приводит к изменению газового состава крови: снижению pO_2 и степени сатурации гемоглобина кислородом, развитию признаков гипоксии.
2. Герпес-вирусная инфекция у беременных и сопутствующий ей окислительный стресс способствуют изменению характера гемосинтеза в сторону образования патологически нестойких форм гемоглобина, нарушению его кислородтранспортной функции (уменьшение оксигемоглобина и повышение метгемоглобина), а также активности, регулирующих сродство гемоглобина к кислороду систем (нивелирование ответа высоких показателей 2,3-ДФГ снижением рН и pCO_2).
3. Во время беременности, осложненной герпес-вирусной инфекцией, происходит снижение энергетического статуса эритроцитов, которое проявляется в уменьшении синтеза и увеличении гидролиза АТФ,

активизации реакций дефосфорилирования, приводящих к накоплению неорганического фосфора и дезорганизации мембранассоциированных белковых молекул.

4. Обострение герпес-вирусной инфекции у беременных сопровождается снижением кинетических свойств глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы, что свидетельствует о низкой степени работы гликолитического цикла.

5. Активизация герпес-вирусной инфекции у беременных приводит к снижению выведения угольной кислоты за счет подавления карбоангидразной активности эритроцитов.

6. Нарушение метаболической и кислородной стабильности эритрона беременных с герпес-вирусной инфекцией при изменении структурной целостности фетоплацентарного барьера приводит к развитию хронической внутриутробной гипоксии плода и новорожденных.

Литература

1. Баринский И.Ф. Герпес-вирусные инфекции – иммунодефицитные заболевания XXI века // Аллергология и иммунология. 2004. 5(1): 202-203.
2. Barinski I.F. Herpes-viral infections – immune deficiency diseases of XXI century // Allergologiya i immunologiya. 2004. 5(1): 202-203.
3. Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В. Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. СПб.: Лань. 1999. 190 с.
4. Isakov V.A., Borisova V.V., Isakov D.V. Herpes: pathogenesis and laboratory diagnostics. SPb: Lan. 1999. 190 p.
5. Антонов П.В., Выдумкина С.П., Цинзерлинг В.А. Значение внутриутробного инфицирования центральной нервной системы вирусами простого герпеса в развитии энцефалопатий у детей раннего возраста // Архив патологии. 2003. 65(4): 43-46.
6. Antonov P.V., Vyдумкина S.P., Tsinzerling V.A. Role of intrauterine infection of central nervous system by viruses of herpetic fever in encephalopathy development in infants // Arkhiv patologii. 2003. 65(4): 43-46.
7. Боровкина Е.И., Сидорова И.С., Воробьев А.А. Факторы и условия, влияющие на процесс инфицирования плода на разных сроках беременности // Вестник РАМН. 2004. 1: 48-50.
8. Borovkina E.I., Sidorova I.S., Vorob'ev A.A. Factors and conditions having an influence upon fetus infection at different stages of pregnancy // Vestnik RAMN. 2004. 1: 48-50.
9. Куцак В.Я. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных. Кольцово. 2004. 84 с.
10. Kitsak V.Ya. Viral infections of pregnant women: fetus and new-born children pathology. Koltsovo. 2004. 84 p.
11. Jenista J.A. Perinatal herpesvirus infections // Semen Perinatology. 1983. 7(1): 9-15.
12. Луценко М.Т., Довжикова И.В., Соловьева А.С. и др. Фетоплацентарная система при герпесной инфекции. Благовещенск. 2003. 200 с.
13. Lutsenko M.T., Dovzhikova I.V., Soloveva A.S. etc. Fetoplacental system under herpes infection. Blagoveschensk. 2003. 200 p.
14. 8. Луценко, М.Т., Соловьева А.С., Андреевская И.А. Механизмы изменений иммунной системы у беременных с герпес-вирусной инфекцией. Благовещенск. 2007. 173 с.
15. Lutsenko M.T., Soloveva A.S., Andrievskaya I.A. Mechanisms of immune system change in pregnant women with herpes viral infection. Blagoveschensk. 2007. 173 p.
16. 9. Шмагель К.В., Чернышев В.Г. Стероидные гормоны: физиологическая роль и диагностическое значение в период беременности // Успехи физиол. наук. 2004. 35(3): 61-71.
17. Shmagel K.V., Chernyshev V.G. Steroid hormones: physiological role and diagnostics significance during pregnancy // Uspekhi physiol. nauk. 2004. 35(3): 61-71.
18. 10. Kinemuchi H., Sunami Y., Yochino M. et al. Effect of lipid depletion and solubilization on inhibitor sensitivity of mitochondrial monoamine oxidase // Mod. Problem Pharmacopsychiatry. 1983. 19: 105-117.
19. Nicole M.B., Hirst J.J., Walker D. et al. Effect of maternal plasma progesterone concentrations on fetal behavioral state during late gestation // J. Endocrinology. 1997. 152(3): 379-386.
20. 12. Ермакова Т.А. Устойчивость эритроцитов разного возраста к окислению у лиц с наследственным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы // Гематология и трансфузиология. 1989. 3: 45-48.
21. Ermakova T.A. Stability of erythrocytes of different age to oxidation in patients with glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency // Gematologiya i transfusiologiya. 1989. 3: 45-48.
22. 13. Масчан А.А., Лурье Б.Л., Самочатова Е.В. Активность некоторых антиокислительных ферментов эритроцитов при анемиях у детей // Гематол. и трансфузиол. 1989. 11: 53-55.
23. Maschan A.A., Lur'e B.L., Samochatova E.V. Activity of some antioxidant enzymes of erythrocytes under anemia in children // Gematologiya i transfusiologiya. 1989. 11: 53-55.
24. 14. Персианинов Л.С., Ильин И.В., Мейтина Р.А. и др. Дыхательная функция крови плода в акушерской клинике. М.: Медицина. 1971. 239 с.
25. Persianinov L.S., Il'in I.V., Meitina R.A. et al. Respiratory function of fetus blood in obstetric clinic. M.: Medicine. 1971. 239 p.
26. 15. Сидорова И.С., Макаров И.О., Эдокова А.Б., Данилова О.С. Взаимосвязь интранатальных показателей сатурации крови плода с состоянием новорожденных при хронической плацентарной недостаточности // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2002. 4: 15-19.
27. Sidorova I.S., Makarov I.O., Edokova A.B., Danilova O.S. Correlation between intranatal indexes of fetus blood saturation and new-born children condition under chronic placental insufficiency // Russ. vestnik perinatal. and pediatrics. 2002. 4: 15-19.
28. 16. Луганова И.С., Блинова М.Н. Определение 2,3-дифосфоглицериновой кислоты неэнзиматическим методом и содержания 2,3-дифосфоглицерата и АТФ в эритроцитах больных хроническим лимфолейкозом // Лаб. дело. 1975. 11: 625-654.

Luganova I.S., Blinova M.N. Determination of 2,3-diphosphoglyceric acid by none enzymatic method and 2,3-diphosphoglycerate and ATP content in erythrocytes of patients with chronic lympholeucosis // Lab. delo. 1975. 11: 625-654.

17. Алатарцев П.В. 2,3-дифосфоглицерат в эритроцитах и гемоглобин F у новорожденных детей с перинатальными поражениями ЦНС // Вопросы охраны мат. и дет. 1987. 1: 31-35.

Altartsev P.V. 2,3-Diphosphoglycerate in erythrocytes and hemoglobin F in new-born children with perinatal disorders of CNS // Vopr. okhr. mat. i det. 1987. 1: 31-35.

18. Попова Ю.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и липидного обмена сыворотки крови беременных, больных хронической герпес-вирусной инфекцией // Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2003. 14: 19-21.

Popova Yu.A. Condition of lipid peroxidation, antioxidant system and lipid exchange in blood serum of pregnant women with herpes viral infection // Byul. fisiol. and patol. dykhaniya. 2003. 14: 19-21.

RESPIRATORY FUNCTION OF THE BLOOD AT PREGNANT WITH THE HERPES-VIRUS INFECTION

Irina Anatolievna Andrievskaya

*SI Far Eastern Research Center for physiology and respiratory pathology of SB RAMS
675000, Blagoveshtchensk, Kalinin str., 22*

In work the basic mechanisms of formation of oxygen and metabolic insufficiency эритрона weight of a herpes-virus infection pregnant depending on a degree are surveyed. Significant reduction pO_2 in arterial blood pregnant, infected by a virus of the herpes, resulting to development decompensated acidosis with attributes гипокемии and to change of speed of oxidation-reduction reactions (reduction of level SOD and tocopherol, increase of contents MDA) which, in turn, promoted infringement hemosynthesis and oxygeniumtransport to function of hemoglobin is revealed. Simultaneously in эритроцитах peripheral blood pregnant with herpes-virus a pathology suppression of activity of enzymes glycolysis a cycle (G-6-FDG, glytationreductase and glytationperoxydase), and also carboangidrase, participating in carry and hydration of carbonic gas is established.

Key words: chronic herpes-viral infection, pregnancy, respiratory function of blood

Andrievskaya I.A. - senior scientist, Candidate of Biological Sciences, e-mail: tatiana1383@list.ru