

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616-092.19+57.017.3

**Активность антиоксидантной системы при беременности
в норме и при гипоксии****А.В. Граф^{1,3} , А.А. Байжуманов² , М.В. Маслова¹, Я.В. Крушинская¹,
А.С. Маклакова¹, Н.А. Соколова¹, А.А. Каменский^{1,*} **

¹*Кафедры физиологии человека и животных и ²кафедра биофизики, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12;*

³*Институт нано-, био-, информационных, когнитивных и социогуманитарных наук и технологий, Московский физико-технический институт, Россия, 123098, г. Москва, ул. Максимова, д. 4*

**e-mail: kamensky_msu@mail.ru*

Беременность у млекопитающих характеризуется увеличением базального потребления кислорода, с ее развитием происходит усиление окислительного стресса (ОС), а при беременности, осложненной гипоксическим стрессом, увеличивается окислительное повреждение. ОС в период внутриутробного развития является одним из ключевых факторов патогенеза большинства нарушений беременности, в том числе преждевременных родов и преэклампсии. Растущая потребность в кислороде, с одной стороны, увеличивает продукцию активных форм кислорода, а с другой – усиливает синтез компонентов антиоксидантной защиты (АОЗ). Для оценки активности системы АОЗ у самок крыс определяли содержание небелковых тиолов в крови и гомогенате печени, каталазную активность в гомогенате печени, супероксиддисмутазную активность в плазме крови и гомогенате печени, общую антиоксидантную активность плазмы крови, а также оценивали интенсивность перекисного окисления липидов в плазме крови и гомогенате печени. По ряду параметров показано снижение активности системы АОЗ в плазме крови и печени самок именно в предродовом периоде нормальной беременности и, в особенности, беременности, осложненной гипоксическим стрессом. Можно предположить, что изменения показателей АОЗ в крови отражают изменения не только в организме матери, но и в плаценте, а значит, могут представлять потенциальную опасность для развивающегося плода.

Ключевые слова: прооксидантная система, антиоксидантная система, окислительный стресс, беременность, активные продукты тиобарбитуровой кислоты, супероксиддисмутаза

Беременность характеризуется динамическими изменениями во многих системах организма, что приводит к увеличению базального потребления кислорода: растет уровень обмена веществ, изменяется соотношение энергетических субстратов, используемых различными системами организма, увеличиваются частота сердечных сокращений и минутный объем сердца, усиливаются маточное и почечное кровообращение [1]. Беременность, предъявляя более высокие энергетические требования организму, делает его более уязвимым в ситуациях, требующих мобилизации жизненных сил, в частности – при защите от окислительного стресса (ОС), который вовлечен во многие репродуктивные расстройства и нарушения беременности, от субфертильности до выкидыша, сосудистых заболеваний матери и преждевременных родов [2]. Многие исследования показали, что во время беременности усиливается ОС, а при беременности, осложненной такими состояниями как гипоксический стресс и пре-

эклампсия, увеличивается окислительное повреждение [3]. Причины увеличения риска ОС у матери во время беременности неизвестны; тем не менее, накопленные данные свидетельствуют о том, что важную роль в этом играет плацента и риск увеличивается с течением беременности, так как растущая плацента очень сильно васкуляризована, потребляет много кислорода и содержит множество митохондрий, что способствует росту образования активных форм кислорода (АФК), который пропорционален уровню напряжения кислорода [1, 4–6]. При этом важно учитывать, что окислительные процессы при беременности, особенно на ранних сроках, выполняют фундаментальную регулирующую функцию, так как кислород является одним из регуляторных факторов, влияющих на пролиферацию цитотрофобластов в первый триместр беременности. Так как кровоснабжение плаценты в этот период еще минимально, то формирование плаценты происходит в условиях гипоксии. В клетках млекопитаю-

щих гипоксия стимулирует экспрессию кислород-регулируемых белков стресса, белков теплового шока, цитокинов и факторов роста, включая эритропоэтин, эндотелин, IL-1, IL-8 и т. д. Последующее увеличение потребности в кислороде увеличивает продукцию АФК, а также синтез компонентов антиоксидантной защиты (АОЗ) [7]. Проблемы возникают, когда происходит дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами, либо из-за чрезмерного образования прооксидантов, либо из-за снижения активности антиоксидантной системы, что приводит к недостаточной восстановительной способности антиоксидантов. Обычно это происходит, если концентрация кислорода изменяется слишком быстро, как правило, вследствие различных заболеваний матери, общим компонентом которых является гипоксия, ведущая к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и являющаяся основной причиной возникновения гипоксии плода и новорожденных [8].

В настоящее время имеется разрозненная информация относительно исходных уровней ОС и АОЗ у женщин с неосложненной беременностью. Поскольку ОС может играть как физиологическую, так и патологическую роль в развитии и исходе беременности, целью нашего исследования было охарактеризовать профили АОЗ здоровых самок в разные периоды беременности, а также сравнить уровень АОЗ при нормальной беременности и на фоне гипоксического стресса. Изменение активности АОЗ в течение нормальной беременности и беременности, отягощенной гипоксическим стрессом, имеет не только фундаментальное, но и клиническое значение: применение антиоксидантов при ряде нарушений беременности вместо ожидаемого улучшения состояния оказывается в лучшем случае бесполезным, а порой и вредным, повышая риск неблагоприятного исхода беременности [9, 10].

Материалы и методы

Эксперименты на животных. Все эксперименты на животных проводились в соответствии с Руководством по уходу и использованию лабораторных животных, опубликованным Директивами Европейского Союза 86/609 / ЕЕС и 2010/63 / ЕУ. Животных содержали при $21 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $53 \pm 5\%$ с циклом 12/12 ч свет / темнота (свет 9:00 = ZT 0, свет выключен 21:00 = ZT 12).

В эксперименте использовали самок крыс линии Вистар, беременных ($n = 32$) и небеременных ($n = 22$), массой около 250–300 г. Для получения беременных крыс двух самок помещали в клетку с одним самцом. Через 24 ч проводили анализ вагинального мазка. Первые сутки беременности отсчитывали от момента обнаружения в мазке сперматозоидов.

Использовали шесть групп крыс-самок: (1) небеременные контрольные – К(НБ); (2) небеременные, подвергавшиеся воздействию острой гипобарической гипоксии (ОГГ) – ОГГ(НБ); (3) контрольные на 11-е сут беременности – К(Б11); (4) самки на 11-е сут беременности, подвергшиеся воздействию гипоксии накануне – ОГГ(Б11), данный срок беременности у крыс соответствует первому триместру беременности человека, когда происходит органогенез; (5) контрольные на 21-е сут беременности – К(Б21); (6) самки на 21-е сут беременности, подвергшиеся воздействию гипоксии накануне – ОГГ(Б21), данный срок беременности у крыс соответствует третьему триместру беременности человека и относится к предродовому периоду [11–13]. Количество животных в каждой экспериментальной группе указано в подрисуночных подписях.

Анализ полученных результатов проводился по трем направлениям: 1) сравнение контрольных группы между собой – К(НБ), К(Б11), К(Б21) (верхний ряд графиков на рисунках); 2) сравнение контрольных и опытных групп – К(НБ) и ОГГ(НБ), К(Б11) и ОГГ(Б11), К(Б21) и ОГГ(Б21) (верхние и нижние графики); 3) сравнение опытных групп между собой – ОГГ(НБ), ОГГ(Б11), ОГГ(Б21) (нижний ряд графиков на рисунках).

Моделирование ОГГ. Самок крыс подвергали ОГГ в декомпрессионной камере объемом 3,3 л путем снижения атмосферного давления с помощью вакуумного насоса «Mez Mohelnice» (Чехия) за 1 мин до 145 мм рт. ст., что соответствует высоте 11500 м ($5\% \text{O}_2$), по стандартной методике [14]. Во время моделирования гипоксии у самок крыс регистрировали время от момента окончания снижения давления до остановки дыхания. Среднее время пребывания крыс в условиях гипоксии составило: для группы ОГГ(НБ) – $153,4 \pm 42,6$ с, для группы ОГГ(Б11) – $169,6 \pm 53,8$ с, для группы ОГГ(Б21) – $148,3 \pm 23,9$ с. Достоверных различий по данному показателю между группами не наблюдалось.

Оценка состояния системы АОЗ. Основными антиоксидантными белками в плазме крови, которые участвуют в детоксикации супероксидных анион-радикалов, являются внеклеточная Cu, Zn-супероксиддисмутаза (СОДЗ) и церулоплазмин. Снижение активности СОДЗ и количества церулоплазмينا в плазме крови способствует окислительным процессам в крови, влияя на физико-химические свойства эритроцитов и функциональное состояние гемоглобина, что может привести к гипоксии. Пероксид водорода, образующийся при дисмутации супероксидного анион-радикала, нейтрализуется глутатионпероксидазной и каталазной системами. В этих реакциях участвуют восстановленный глутатион, который составляет основную часть пула небелковых

тиолов, и каталаза. Общая антиоксидантная активность (ОАА) плазмы крови определяется количеством низкомолекулярных антиоксидантов, в основном – уратов. Уровень веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), определяется в основном конечными продуктами перекисного окисления липидов и используется в качестве маркера ОС.

Определяли содержание небелковых тиолов в крови и гомогенате печени, каталазную активность в гомогенате печени, СОД3 в плазме крови и общую активность супероксиддисмутазы (СОД) в гомогенате печени, ОАА плазмы крови, а также оценивали интенсивность перекисного окисления липидов в плазме крови и гомогенате печени. Для этого через 24 ч после моделирования гипоксии животных декапитировали, брали кровь (для измерения небелковых тиолов и выделения плазмы) и печень (для получения гомогената).

Получение крови и плазмы крови. Забор проб крови проводили во время декапитации животных. Цельную кровь (с добавленным гепарином, 10 ед./мл) центрифугировали 10 мин при 2000 об./мин и 4°C (центрифуга Heraeus Labofuge 400R, Thermo Fisher Scientific, США). Плазму отбирали для измерения активности СОД3, количества церулоплазмينا, ОАА плазмы, общего количества белка, количества ТБК-активных продуктов (ТБК-АП).

Получение 10%-ного гомогената печени. Цельный кусок органа (массой до 250 мг) помещали в раствор калий-фосфатного буфера (0,015 М, рН = 7,8) в соотношении 1:9 и гомогенизировали (гомогенизатор SilentCrusherS, Heidolph, Германия) при 4°C. В полученном гомогенате измеряли СОД и каталазную активности, общее количество белка, количество небелковых тиолов и ТБК-АП.

Определение СОД3 и СОД. Супероксиддисмутазную активность определяли в плазме крови (СОД3) и в гомогенате печени (СОД). Метод основан на способности биологических образцов подавлять автоокисление адреналина в щелочном буфере, измерение активности проводили при 25°C. Одна единица активности СОД3 и СОД определяется как ингибирование скорости окисления адреналина на 50%. Изменение поглощения измеряли при 485 нм. Активность выражали в усл. ед./мг белка [15].

Определение каталазной активности в гомогенате печени. Принцип метода основан на том, что каталаза разрушает H_2O_2 . Измеряют уменьшение оптической плотности образца при 240 нм. Одна единица каталазной активности равна количеству фермента, необходимого для переработки 1 микромоля H_2O_2 в минуту при 37°C. Количество израсходованной H_2O_2 /мин вычисляли с учетом коэффициента экстинкции – $46,3 M^{-1}cm^{-1}$. Активность фермента выражали в единицах каталаз-

ной активности на мг общего белка в минуту ($кU/г$ белка).

Определение количества церулоплазмينا. Количество церулоплазмينا определяли по оксидазной активности белка, используя в качестве субстрата окисления ортофенилендиамин (MP Biomedicals, США), окрашенный продукт реакции измеряли при 492 нм. Концентрацию церулоплазмينا, выраженную в мкг/мл, определяли по калибровочной кривой, построенной с использованием стандартных растворов церулоплазмينا.

Определение количества небелковых тиолов в крови и гомогенате печени. Метод основан на реакции SH-группировок с реактивом Элмана (5,5'-дитиобис-(2-нитробензойная кислота)) с образованием окрашенного продукта. Определение оптической плотности проводили при длине волны 412 нм, концентрацию рассчитывали с учетом разведения, молярного коэффициента экстинкции $136000 M^{-1}cm^{-1}$ и пересчитывали на гемоглобин (в крови) или общий белок (в гомогенате печени), выражали в нмоль/мг Гб и нмоль/мг белка соответственно.

Определение ОАА плазмы крови. Метод основан на способности антиоксидантов плазмы крови, в основном уратов, участвовать в образовании комплекса восстановленного железа с 2,4,6-трипиридилтриазином с максимумом поглощения при длине волны 593 нм. ОАА определяли по калибровочной прямой с использованием известных концентраций восстановленного железа и выражали в мкмоль Fe^{2+} /л плазмы [16].

Определение количества ТБК-АП в плазме крови и гомогенате печени. ТБК-АП появляются в результате взаимодействия конечных продуктов перекисного окисления липидов с 2-тиобарбитуровой кислотой, что позволяет определять их концентрацию по поглощению при 532 нм. Содержание ТБК-АП в крови определяли с учетом разведений и коэффициента молярной экстинкции комплекса малонового диальдегида с ТБК, $0,156 мкM^{-1}cm^{-1}$. Полученные данные выражали в нмоль/мл плазмы или нмоль/мг белка в гомогенате печени [17].

Определение общего количества белка в плазме крови и гомогенате печени. Для определения содержания белка в плазме крови и гомогенате печени использовали модифицированный метод Лоури для определения небольших количеств белка в биологическом материале с использованием реактива Фолина-Чокальтеу, оптическую плотность измеряли при 650 нм. Концентрацию белка, выраженную в мг/мл, определяли по калибровочной кривой, построенной с использованием стандартных растворов альбумина [17].

Определение уровня гемоглобина в гемолизате крови. При взаимодействии гемоглобина с раствором додецилсульфата натрия происходит его превращение в окисленную низкоспиновую форму –

гемихром, имеющую красноватый цвет, интенсивность которого прямо пропорциональна концентрации гемоглобина в пробе. Оптическую плотность раствора измеряли при 540 нм. Количество гемоглобина рассчитывали с учетом разведения и молярного коэффициента экстинкции гемихрома при 540 нм $10,16 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$ [16].

Статистика. Значения представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего. Статистический анализ выполняли с использованием GraphPad Prism, версия 7.0 (GraphPad Software Inc., США). Сравнения между несколькими экспериментальными группами проводили с использованием однофакторный дисперсионного анализа (one-way ANOVA) с post-hoc тестом Тьюки. Парное сравнение между соответствующими группами, не подвергавшимися и подвергавшимися воздействию гипоксии, проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Результаты

Анализ состояния системы АОЗ крови у небеременных и беременных крыс на разных сроках беременности в норме и при гипоксическом стрессе. Как показано на рис. 1, в разные сроки беременности наблюдаются заметные изменения в показателях, характеризующих состояние системы АОЗ. В наибольшей степени изменяется уровень СОД3 в крови беременных: в период органогенеза наблюдается значимое увеличение данного показателя на 30,7% по сравнению с небеременными и, напротив, его снижение в предродовой период на 39,8% относительно раннего срока беременности. Изменения ОАА выражены только в предродовой

период: достоверное снижение относительно небеременных крыс и раннего срока беременности – на 44,1% и 44,9% соответственно. Снижение ОАА и уровня СОД3 в предродовой период происходит на фоне увеличения содержания ТБК-АП (на 42,5% относительно раннего срока беременности), что отражает усиление ОС на фоне снижения активности системы АОЗ.

Через сутки после гипоксического воздействия, на 11-е и на 21-е сут беременности, наблюдали увеличение уровня небелковых тиолов по сравнению с контрольными крысами того же срока беременности на 11,3% и 23,1% соответственно, а на 21-е сут беременности – также снижение активности церулоплазмينا и уровня ТБК-АП на 13,6% и 22,3% соответственно.

При беременности, отягощенной гипоксическим воздействием, к концу беременности изменяется большинство показателей, характеризующих состояние системы АОЗ (рис. 1). Так, в предродовой период у самок крыс ниже уровень СОД3 (на 23,4% относительно небеременных и на 30,9% относительно раннего срока беременности), ОАА (на 39,0% относительно небеременных и на 34,9% относительно раннего срока беременности) и церулоплазмينا (на 14,8% относительно небеременных). При этом уровень небелковых тиолов у них повышен по сравнению с небеременными на 23,7%.

Анализ состояния системы АОЗ печени у небеременных и беременных самок на разных сроках беременности в норме и при гипоксическом стрессе. Изменения параметров АОЗ и ОС в печени у самок контрольных групп во время беременности также наиболее выражены в предродовой период: по

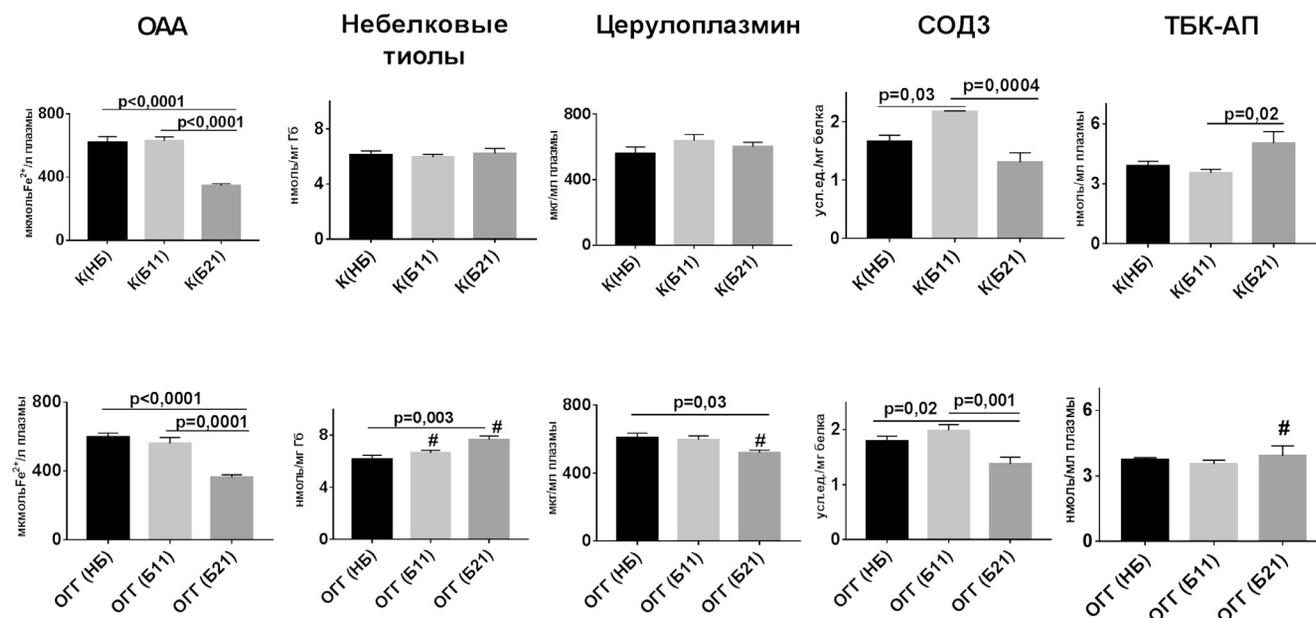


Рис. 1. Показатели ОС и АОЗ крови у небеременных и беременных самок в норме и при гипоксическом стрессе. Условные обозначения: НБ – небеременные; Б – беременные; К – контроль; ОГГ – острая гипобарическая гипоксия. # – значимые различия между соответствующими группами контрольных животных и животных, подвергавшихся воздействию ОГГ. Размеры выборок: К(НБ) = 8; ОГГ(НБ) = 14; К(Б11) = 8; ОГГ(Б11) = 8; К(Б21) = 8; ОГГ(Б21) = 8.

сравнению с небеременными крысами и самками в период органогенеза у них снижена каталазная активность (на 31,4% и 36,4% соответственно) и активность СОД (на 28,9% и 43,2% соответственно). При этом, в отличие от крови, в печени продукция ТБК-АП понижена (на 36,5% относительно небеременных самок и на 35,1% относительно самок на 11-е сут беременности) (рис. 2).

Через сутки после гипоксического воздействия значимые изменения активности АОЗ печени наблюдали только у самок, находящихся на раннем сроке беременности: снижение активности СОД на 31,4% и уровня небелковых тиолов на 7,0%.

При этом после воздействия гипоксии в предродовом периоде наблюдали выраженные отличия активности АОЗ: снижение каталазной активности по сравнению с каталазной активностью у небеременных самок и самок на 11-е сут беременности на 27,4% и 32,0% соответственно, а также активности СОД на 30,8% по сравнению с этим показателем у небеременных самок. Кроме того, в печени самок крыс и на раннем, и на позднем сроках беременности по сравнению с небеременными значимо снизился уровень ТБК-АП на 11,6% и 38,6% соответственно (рис. 2).

Обсуждение

ОС во время беременности традиционно рассматривается как один из ключевых факторов патогенеза большинства нарушений беременности, в том числе – преждевременных родов и преэклампсии [18]. В норме выраженность ОС увеличивается к концу первого триместра беременности. Это обусловлено тем, что в ранние сроки

беременности, в начале плацентации, развитие происходит в условиях пониженного парциального давления кислорода. По мере созревания плаценты и роста степени ее васкуляризации растет и потребление кислорода, а ее обильная митохондриальная масса способствует производству АФК [18, 19]. Эти изменения происходят по большей части в период органогенеза, когда эмбрион наиболее подвержен действию тератогенных факторов, в том числе – гипоксическому воздействию [20]. Плацентация у крыс заканчивается примерно на 13-е сут беременности [21], то есть гипоксическое воздействие на 10-е сут внутриутробного развития приходится на период интенсивной плацентации и возрастающего риска ОС, о чем может свидетельствовать наблюдаемое нами изменение уровня небелковых тиолов в крови и печени самок через сутки после моделирования гипоксии. Изменение показателей АОЗ в крови можно интерпретировать как изменения, возникающие не только в организме матери, но и в плаценте, а значит, потенциально влияющие на развивающийся плод [18]. Изменение показателей АОЗ в печени отражает изменения именно в организме матери в ответ на гипоксический стресс. В крови мы наблюдали увеличение уровня небелковых тиолов, в то время как в печени уровень небелковых тиолов, а также активность СОД снижались, что, вероятно, отражает развитие ОС.

Беременность у крыс длится в среднем 21–23 сут, то есть 21-е сут беременности можно считать предродовым периодом. По гистологическим данным, в этот период в плаценте активно развиваются деструктивные изменения, возрастает лизис

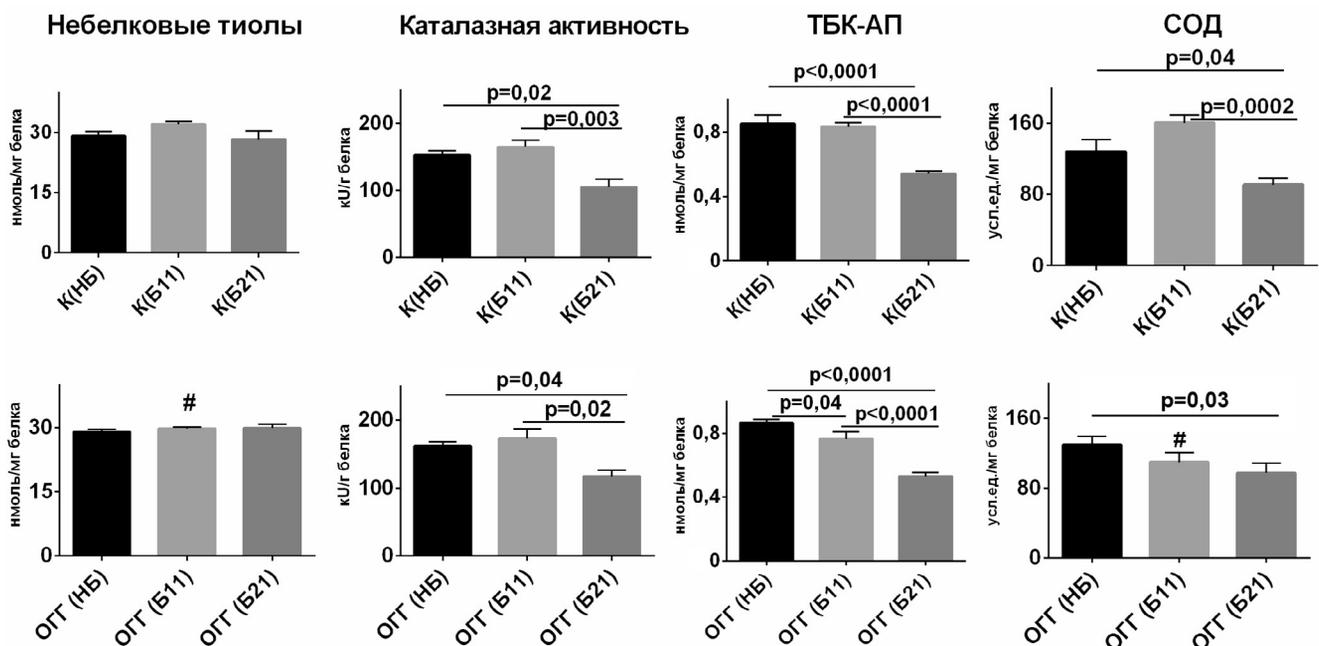


Рис. 2. Сравнение показателей ОС и АОЗ печени у небеременных и беременных самок в норме и при гипоксическом стрессе. Условные обозначения: НБ – небеременные; Б – беременные; ОГГ – острая гипобарическая гипоксия. # – значимые отличия между соответствующими группами контрольных животных и животных, подвергавшихся воздействию ОГГ. Размеры выборок: К(НБ) = 8; ОГГ(НБ) = 14; К(Б11) = 8; ОГГ(Б11) = 10; К(Б21) = 8; ОГГ(Б21) = 8.

клеток вследствие подготовки к родам, в результате чего начинается каскадный синтез простагландинов плодового (ПГЕ2) и материнского (ПГФ2α) происхождения, что может сопровождаться развитием ОС [22]. Возможно, именно отражением возрастающего перед родами ОС в плаценте и обусловлено возрастание уровня ТБК-АП, поскольку их уровень определяется в том числе количеством включенного в метаболизм ПГЕ2, а также снижение ОАА и активности СОД3 в крови при физиологически развивающейся беременности. При этом в печени и уровень ТБК-АП, и ряд показателей АОЗ снижены, что также отражает развитие ОС перед родами. Снижение концентрации прооксидантов к концу беременности в периферических органах и тканях, особенно подверженных большому окислительному повреждению из-за слабой АОЗ и/или большого количества митохондрий, показано также в исследованиях Иконо и др. [23]. В то же время гипоксический стресс в нашем исследовании в предродовой период привел к значимому снижению как уровня церулоплазмина, так и ТБК-АП, что также можно трактовать как усиление развития ОС в плаценте, а значит возрастающую опасность для плода.

Беременность характеризуется динамическими изменениями во многих системах организма матери и развивающегося плода, что приводит к увеличению базального потребления кислорода. Многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ОС может лежать в основе многих патологий, включая некоторые формы бесплодия, выкидыши, преэклампсию, задержку роста и развития плода, провоци-

руя преждевременные роды. Однако зачастую применение антиоксидантной терапии в клинике вместо ожидаемого улучшения в лучшем случае оказывается бесполезным, а порой еще больше отягощает течение беременности. Однозначных объяснений этому до сих пор нет. Наше исследование показывает, что одной из причин «неудачного опыта превентивного применения антиоксидантов» может быть то, что при этом не учитывается исходный баланс между маркерами ОС и показателями АОЗ. Увеличение продукции первых, как и снижение уровня вторых, — не всегда показатель развивающейся патологии, но может быть одним из вариантов нормы, подготавливающим организм матери и плода к приближающимся родам. Любые нарушения баланса уровня и активности про- и антиоксидантов могут приводить к серьезным последствиям, поэтому крайне важно понимать, как меняются эти показатели в разные периоды онтогенеза и принимать соответствующие меры коррекции строго при необходимости, что является основой для дальнейших исследований.

Работа выполнена в рамках научного проекта государственного задания МГУ № 121032300071-8 и № 121032500076-1, а также при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Молекулярные технологии живых систем и синтетическая биология». Эксперименты проведены с соблюдением этических норм работы с животными, установленными Комиссией по биоэтике МГУ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Casanueva E., Viteri F.E. Iron and oxidative stress in pregnancy // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133. N 5. P. 1700S–1708S.
2. Duhig K., Chappell L.C., Shennan A.H. Oxidative stress in pregnancy and reproduction // *Obstet. Med.* 2016. Vol. 9. N 3. P. 113–116.
3. Hubel C.A. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1999. Vol. 222. N 3. P. 222–235.
4. Ademuyiwa O., Odusoga O.L., Adebawo O.O., Ugbaja R.N. Endogenous antioxidant defences in plasma and erythrocytes of pregnant women during different trimesters of pregnancy // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2007. Vol. 86. N 10. P. 1175–1180.
5. Hung T.-H., Burton G.J. Hypoxia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 45. N 3. P. 189–200.
6. Burton G.J., Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia // *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2004. Vol. 11. N 6. P. 342–352.
7. Biondi C., Pavan B., Lunghi L., Fiorini S., Vesce F. The role and modulation of the oxidative balance in pregnancy // *Curr. Pharm. Des.* 2005. Vol. 11. N 16. P. 2075–2089.
8. Mamet J., Peyronnet J., Roux J.-C., Perrin D., Cottet-Emard J.-M., Pequignot J.-M., Lagercrantz H., Dalmaiz Y. Long-term prenatal hypoxia alters maturation of adrenal medulla in rat // *Pediatr. Res.* 2002. Vol. 51. N 2. P. 207–214.
9. Chappell L.C., Seed P.T., Kelly F.J., Briley A., Hunt B.J., Charnock-Jones D.S., Mallet A., Poston L. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 187. N 3. P. 777–784.
10. Poston L., Igosheva N., Mistry H.D., Seed P.T., Shennan A.H., Rana S., Karumanchi S.A., Chappell L.C. Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. Vol. 94. N 6. P. 1980S–1985S.
11. Zhao M., Liu T., Pang G. Intercellular wireless communication network between mother and fetus in rat pregnancy—a study on directed and weighted network // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019. Vol. 17. N 1: 40.
12. Patten A.R., Fontaine C.J., Christie B.R. A comparison of the different animal models of fetal alcohol

spectrum disorders and their use in studying complex behaviors // *Front. Pediatr.* 2014. Vol. 2: 93.

13. Clancy B., Finlay B.L., Darlington R.B., Anand K.J.S. Extrapolating brain development from experimental species to humans // *Neurotoxicology.* 2007. Vol. 28. N 5. P. 931–937.

14. Trofimova L., Lovat M., Groznaya E., Efimova E., Dunaeva T., Maslova M., Graf A., Bunik V. Behavioral impact of the regulation of the brain 2-oxoglutarate dehydrogenase complex by synthetic phosphonate analog of 2-oxoglutarate: Implications into the role of the complex in neurodegenerative diseases // *Int. J. Alzheimers. Dis.* 2010. Vol. 2010: 749061.

15. Zhidkova T.V., Proskurnina E.V., Parfenov E.A., Vladimirov Yu.A. Determination of superoxide dismutase and SOD-mimetic activities by a chemical system: Co₂/H₂O₂/lucigenin // *Anal. Bioanal. Chem.* 2011. Vol. 401. N 1. P. 381–386.

16. Pankratova M.S., Baizhumanov A.A., Yusipovich A.I., Faassen M., Shiryayeva T.Yu., Peterkova v.A., Kovalenko S.S., Kazakova T.A., Maksimov G.M. Imbalance in the blood antioxidant system in growth hormone-deficient children before and after 1 year of recombinant growth hormone therapy // *PeerJ.* 2015. Vol. 3: e1055.

17. Матюлько И.С., Байжуманов А.А., Хуразова Е.Э., Маслова М.В. Влияние различных режимов пищевой депривации на систему антиоксидантной защиты крови и поведенческую активность крыс // *Журн. мед.-биол. иссл.* 2018. Т. 6. № 3. С. 254–261.

18. Jenkins C., Wilson R., Miller H., McKikop J.H., Walker J.J. Antioxidants: their role in pregnancy and miscarriage // *Antioxid. Redox Signal.* 2000. Vol. 2. N 3. P. 623–628.

19. Myatt L., Cui X. Oxidative stress in the placenta // *Histochem. Cell Biol.* 2004. Vol. 122. N 4. P. 369–382.

20. Джебавва Э.М. Оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, дисбаланс цитокинов, гонадотропный синергизм, или все о токофероле в практике врача акушера-гинеколога // *Акуш. гин. репрод.* 2018. Т. 12. № 3. С. 48–53.

21. Soares M.J., Chakraborty D., Karim Rumi M.A., Konno T., Renaud S.J. Rat placentation: an experimental model for investigating the hemochorial maternal-fetal interface // *Placenta.* 2012. Vol. 33. N 4. P. 233–243.

22. Буркитова А.М., Полякова В.О., Болотских В.М., Кветной И.М. Особенности строения плаценты при перенесенной беременности // *Журн. акуш. жен. бол.* 2019. Т. 68. № 6. С. 73–86.

23. Iacono A., Bianco G., Raso G.M., Esposito E., di Villa Bianca R.d'E., Sorrentino R., Cuzzocrea S., Calignano A., Autore G., Meli R. Maternal adaptation in pregnant hypertensive rats: improvement of vascular and inflammatory variables and oxidative damage in the kidney // *Am. J. Hypertens.* 2009. Vol. 22. N 7. P. 777–783.

Поступила в редакцию 22.04.2021 г.

После доработки 06.07.2021 г.

Принята в печать 12.07.2021 г.

RESEARCH ARTICLE

The antioxidant system activity during normal pregnancy and pregnancy following by hypoxic stress

A.V. Graf^{1,3} , A.A. Baizhumanov² , M.V. Maslova¹, Ya.V. Krushinskaya¹, A.S. Maklakova¹, N.A. Sokolova¹, A.A. Kamensky^{1,*} 

¹Department of Human and Animal Physiology and ²Department of Biophysics, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory 1–12, 119234, Moscow, Russia;

³Faculty of Nano-, Bio-, Informational, Cognitive and Socio-humanistic Sciences and Technologies at Moscow Institute of Physics and Technology, Maximova st. 4, 123098, Moscow, Russia

*e-mail: kamensky_msu@mail.ru

Pregnancy in mammals is characterized by an increase in basal oxygen consumption, as it develops there is an increase in oxidative stress while in pregnancy complicated by hypoxic stress the oxidative damage enhances. The oxidative stress during prenatal development seems to be one of the key factors in the pathogenesis of most pregnancy disorders, including preterm birth and preeclampsia. The growing demand for oxygen increases either the production of reactive oxygen species or the synthesis of antioxidant defense components. To assess the antioxidant defense activity in rats, the content of non-protein thiols in the blood and liver homogenate, catalase activity in liver homogenate, superoxide dismutase activity in blood plasma and liver homogenate, total antioxidant activity in blood plasma, and the intensity of lipid peroxidation in blood plasma and liver homogenate were determined. According to data obtained a decrease in antioxidant defense activity in blood plasma and liver of females is shown in the prenatal period of normal pregnancy and, particularly, in the same period of pregnancy complicated by hypoxic stress. It can be assumed that changes in blood antioxidant defense parameters reflect changes not only in mother's body, but also in placenta, providing potential danger to the developing fetus.

Keywords: *prooxidant system, antioxidant system, oxidative stress, pregnancy, active products of thiobarbituric acid, superoxide dismutase*

Funding: This study was performed under the state assignment of Moscow State University, project number № 121032300071-8 и № 121032500076-1, by the Interdisciplinary Scientific and Educational School of Moscow University “Molecular Technologies of the Living Systems and Synthetic Biology”.

Сведения об авторах

Граф Анастасия Викторовна – канд. биол. наук, доц. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-46-04; e-mail: nastjushka@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3579-8089>

Байжуманов Адиль Ануарович – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. кафедры биофизики биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-35-03; e-mail: baizhumanov@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9737-4516>

Маслова Мария Вадимовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-46-04; e-mail: maslova_masha@mail.ru

Крушинская Янина Валерьевна – канд. биол. наук, науч. сотр. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-46-04; e-mail: yanyakr@mail.ru

Маклакова Анастасия Сергеевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-46-04; e-mail: a_maklakova@mail.ru

Соколова Наталия Александровна – докт. биол. наук, проф. кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-46-04; e-mail: 1945@mail.ru

Каменский Андрей Александрович – докт. биол. наук, проф., зав. кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-33-55; e-mail: kamensky_msu@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6496-0527>