

Wpływ przyjmowania witaminy C oraz E na stężenie endoteliny-1 oraz nadtlenków lipidów w surowicy kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym

The influence of vitamin C and E use on concentration of endothelin-1 and lipid peroxides in the serum of pregnant women with arterial hypertension

Pasiński Jacek, Świerczewski Arkadiusz, Estemberg Dorota,
Kowalska-Koprek Urszula, Karowicz-Bilińska Agata

Klinika Patologii Ciąży I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Streszczenie

Wstęp: Nadciśnienie tętnicze występuje w 6-10% ciąży. Jest jedną z najczęstszych chorób w przebiegu ciąży i jednym z głównych czynników powodujących wzrost zachorowalności kobiety ciężarnej i płodu. Zasadniczą rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego i stanu przedzrzucawkowego odgrywają zmiany zachodzące w śródbłonku naczyniowym.

Cel: Celem pracy była ocena stężenia endoteliny-1 i nadtlenków lipidów u ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym oraz wpływ suplementacji witaminą C i E na zmianę stężenia badanych parametrów.

Materiał i metody: Wyróżniono dwie grupy badane (z nadciśnieniem tętniczym oraz nadciśnieniem tętniczym leczonym witaminami C i E) oraz grupę kontrolną z prawidłowym przebiegiem ciąży. Pobierano obwodową krew żylną i oznaczano stężenie endoteliny-1 i nadtlenków lipidów w każdej z grup.

Wyniki: Stężenie ET-1 w grupie z nadciśnieniem tętniczym i suplementacją witaminową wyniosło $66,18 \pm 26,66$ pg/ml i było istotnie wyższe niż w grupie z nadciśnieniem tętniczym ($41,02 \pm 15,98$) i w grupie kontrolnej ($36,50 \pm 13,25$). Stężenie nadtlenków lipidów było istotnie wyższe w grupie z nadciśnieniem tętniczym ($1,18 \pm 0,69$) w porównaniu z dwiema pozostałymi grupami – grupą kontrolną ($0,73 \pm 0,35$), grupą z nadciśnieniem tętniczym i suplementacją witaminową ($0,77 \pm 0,42$).

Wnioski: Nie wykazano różnic w stężeniu endoteliny-1 między ciężarnymi z nadciśnieniem tętniczym a kobietami z prawidłowo przebiegającą ciążą. U kobiet leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego suplementacja witaminami C i E obniża stężenie nadtlenków lipidów.

Słowa kluczowe: **ciąża / nadciśnienie / endotelina-1 / nadtlenki lipidów /
/ suplementacja witaminowa /**

Adres do korespondencji:

Jacek Pasiński
Klinika Patologii Ciąży I Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytet Medyczny w Łodzi.
ul. Wileńska 37, 94-029 Łódź, Polska
e-mail: jpp79@wp.pl

Otrzymano: 20.07.2012
Zaakceptowano do druku: 20.12.2012

Pasiński J, et al. Wpływ przyjmowania witaminy C oraz E na stężenie endoteliny-1 oraz nadtlenków lipidów w surowicy kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym.

Abstract

Introduction: Hypertension occurs in 6 to 10 percent of pregnancies. It remains one of the most common disorders in pregnancy and the leading causes of maternal and fetal morbidity. The changes in blood vessel endothelium have impact on the pathogenesis of hypertension and preeclampsia.

Aim: The aim of this study was to establish endothelin-1 and lipids peroxides content in blood during hypertension and the influence of vitamin C and E supplementation on the concentration of both parameters. Materials and methods: Two study groups (pregnancy complicated with hypertension, pregnancy complicated with hypertension treated with vitamins C and E) and a control group with uncomplicated pregnancies were distinguished. Blood samples from maternal peripheral venous circulation were collected and ET-1 and lipids peroxides levels were determined from the blood samples.

Results: Concentration of endothelin-1 in the group with hypertension and with vitamin supplementation was increased (66.18 ± 26.66 pg/ml) in comparison with normal pregnant (36.50 ± 13.25) and hypertension group (41.02 ± 15.98). The difference was significant. Lipid peroxides concentrations were significantly higher in the group with hypertension (1.18 ± 0.69) in comparison with both groups – controls (0.73 ± 0.35) and the group with hypertension and vitamin supplementation (0.77 ± 0.42).

Conclusions: No significant differences in the endothelin-1 level between healthy pregnant and pregnant women with hypertension were found. Vitamin supplementation decreases the concentrations of lipid peroxides.

Key words: **pregnancy / hypertension / endothelin-1 / lipid peroxides / vitamin supplementation /**

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z głównych schorzeń wikłających ciążę. Szacuje się, że występuje ono u 6-10% ciąż. Zwykle ujawnia się w II i III trymestrze ciąży, chociaż jego przyczyny pojawiają się już w I trymestrze. Wystąpienie jednej z postaci nadciśnienia tętniczego w okresie ciąży jest związane z istotnym ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań nie tylko u matki jak: przedwczesne oddzielenie łożyska, incydenty naczyniowo-mózgowe, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrz-naczyniowego, ale również powikłań u płodu jak: hipotrofia, wcześniactwo, zgon wewnątrzmaciczny [1, 2, 3, 4].

Nadciśnienie tętnicze w przebiegu ciąży może ujawnić się w jednej z kilku poniższych postaci. Przewlekłe nadciśnienie tętnicze – rozpoznane jest przed ciążą lub do 20 tygodnia jej trwania i utrzymuje się powyżej 6 tygodni po porodzie. Nadciśnienie tętnicze ciążowe – podwyższone ciśnienie tętnicze (powyżej 140/90 mmHg) po 20 tygodniu ciąży bez towarzyszącego białkomoczu. Stan przedrzucawkowy/rzucawka – wzrost ciśnienia tętniczego i obecność białkomoczu po 20 tygodniu ciąży, w rzucawce dołączają do powyższych objawów drgawki toniczno-kloniczne. Przewlekłe nadciśnienie tętnicze z „nałożonym” stanem przedrzucawkowym – współistnienie stanu przedrzucawkowego z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym [4, 5].

Czynniki ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego w przebiegu ciąży oraz stanu przedrzucawkowego zostały podzielone na trzy kategorie. Do pierwszej zaliczono czynniki niemodyfikowalne: występowanie nadciśnienia tętniczego w poprzednich ciążach – szczególnie przed 34 tygodniem ciąży, pierwsza ciąża, ciąża mnoga, rodzinne występowanie nadciśnienia tętniczego w ciąży (u matki lub siostry), obrzęk płodu, choroba trofoblastyczna, kolagenozy, trombofilia, niedobór białka C lub S, mutacja czynnika V Leiden, obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, obecność aberracji chromosomowych, zwiększone stężenie testosteronu.

Drugą grupę czynników ryzyka nadciśnienia tętniczego stanowią czynniki modyfikowalne: otyłość, stres, ciąża poniżej 18 lub powyżej 40 roku życia, niski status socjoekonomiczny, stosowanie środków antykoncepcyjnych. W trzeciej grupie znalazły się częściowo modyfikowalne czynniki ryzyka: cukrzyca, insulinooporność, nadciśnienie tętnicze przewlekłe, zakażenia układu moczowego, choroby nerek, hiperhomocysteinemia [1, 6].

W diagnostyce nadciśnienia tętniczego – oprócz rutynowego pomiaru jego wartości – istotne jest również oznaczenie: stężenia białka (głównie albumin) w surowicy, utraty białka z moczem, morfologii krwi obwodowej, aktywności transaminaz, dehydrogenazy mleczanowej, stężenia kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Badania te pozwalają na określenie ciężkości choroby, jej dynamikę, postęp i ewolucję w poważniejsze powikłania (np. w stan przedrzucawkowy) [4, 5].

Leczenie nadciśnienia tętniczego w ciąży oparte jest zasadniczo o metyldopę (lek I rzutu) oraz nifedypinę, metoprolol, labetalol, klonidynę. Chociaż preparaty stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego są na ogół skuteczne, to jednak w przypadku, w którym wystąpi choćby jedna z poniższych sytuacji należy zakończyć ciążę bez względu na czas jej trwania. Są to: nieskuteczna farmakologiczna kontrola ciśnienia tętniczego, liczba płytek poniżej $100000/\text{mm}^3$, postępujące pogorszenie czynności wątroby lub nerek, utrzymujący się silny ból głowy lub zaburzenia widzenia, ból w nadbrzuszu/prawym podżebrzu z towarzyszącymi nudnościami lub wymiotami, podejrzenie przedwczesnego oddzielenia łożyska, rzucawka, obrzęk płuc, IUGR, nieprawidłowe wyniki monitorowania płodu [4, 7].

Ze względu na wielorakość postaci i klinicznego obrazu nadciśnienia w ciąży brak jest jednolitych wytycznych postępowania oraz wskaźników monitorowania ciężkości tego powikłania. Mechanizm naczyniowy prowadzący do restrykcji naczyń jest najczęściej obserwowany w tym powikłaniu ciąży. Wyniki badań ostatnich lat wskazują, że nadciśnienie tętnicze induk-

Pasiński J, et al. Wpływ przyjmowania witaminy C oraz E na stężenie endoteliny-1 oraz nadtlenu lipidów w surowicy kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym.

wane ciążą związane jest z uszkodzeniem naczyń łożyskowych. Inwazja trofoblastu do warstwy mięśniowej tętnic spiralnych jest ograniczona tylko do ich części doczesnowej. Powoduje to zmniejszony przepływ przez jednostkę maciczo-łożyskową, co prowadzi do niedotlenienia łożyska [1, 4].

Endotelina-1 jest najsilniejszym poznany do tej pory czynnikiem wazokonstrykcyjnym. Została odkryta i wyizolowana w połowie lat 80. ubiegłego wieku. ET-1 jest częścią rodziny endotelin, w której skład wchodzi trzy izoformy: ET-1, ET-2, ET-3. Każda z tych izoform zbudowana jest z 21 aminokwasów, ale kodowana jest przez inne geny. Różnią się one między sobą jednym aminokwasem oraz lokalizacją dwóch mostków siarczkowych. Gen dla endoteliny-1 znajduje się na chromosomie 6. Prekursorem ET-1 jest białko preproET-1 zbudowane z 203 aminokwasów, z którego pod wpływem endopeptydazy powstaje składający się z 38 aminokwasów proET-1. Ten nieaktywny substrat przy udziale enzymu konwertującego endotelinę zostaje przekształcony w aktywny biologicznie produkt – endotelinę-1. Większość endoteliny-1 syntetyzowana jest w komórkach śródbłonka naczyniowego. Ponadto w produkcji ET-1 wykazano udział mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych, hepatocytów, neuronów, makrofagów, komórek nabłonka przewodu pokarmowego i oskrzeli. Degradacja ET-1 zachodzi głównie z płucach i nerkach. ET-2 produkowana jest w przewodzie pokarmowym i nerkach, natomiast ET-3 – w ośrodkowym układzie nerwowym. Jak do tej pory, ich rola biologiczna nie została poznana [1, 8, 9, 10].

Znane są 2 typy receptorów dla endotelin: ET_A i ET_B . Największym powinowactwem do receptora ET_A charakteryzuje się ET-1, a najmniejszym – ET-3. Wszystkie trzy izoformy endotelin mają podobne powinowactwo do receptora ET_B . Pobudzenie receptora ET_A występującego głównie w mięśniach gładkich naczyń krwionośnych i kardiomiocytach powoduje skurcz naczyń, proliferację, włóknienie oraz działa prozapalnie i mitogennie. Receptory ET_B obecne są przede wszystkim w śródbłonku naczyń. Ich aktywacja prowadzi do uwalniania tlenu azotu i prostacykliny, a w konsekwencji tego – do rozkurczu naczyń krwionośnych. Gęstość receptorów zależy od wielu czynników, m. in. od wieku, tkanki itd. W warunkach prawidłowego funkcjonowania organizmu istnieje swoista równowaga pomiędzy receptorami ETA i ETB , a endotelina-1 reguluje napięcie naczyń, rozrost i różnicowanie komórek. Natomiast wraz ze starzeniem się organizmu i w stanach chorobowych przewagę uzyskuje działanie proliferacyjne i wazokonstrykcyjne [10, 11].

Podwyższenie stężenia endoteliny-1 powodują: insulina, kortyzol, wazopresyna, adrenalina, endotoksyny, glukoza, IL-1, hipoksja. Na obniżenie stężenia ET-1 mają wpływ: tlenek azotu, prostacyklina, heparyna, trombina, peptydy natriuretyczne (ANP, BNP, CNP) i sama endotelina-1 [10, 11, 12].

Z prac doświadczalnych wynika, że dożylnie podanie ET-1 powoduje początkowo trwający kilkadziesiąt sekund rozkurcz naczyń poprzez pobudzenie receptora ET_B w śródbłonku naczyń (wydzielanie tlenu azotu). Następnie dochodzi do trwającego kilkadziesiąt minut skurczu naczyń spowodowanego pobudzeniem receptorów ET_A i ET_B w mięśniówce naczyń. Innym mechanizmem mającym wpływ na skurcz naczyń jest ośrodkowe działanie endoteliny-1. Wykazano bowiem, że podanie ET-1 pobudza aktywność układu współczulnego. Endoteliny są również silnymi stymulatorami układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Podanie ET-1 powoduje istotne zwiększenie stężenia angiotensyny II, aldosteronu oraz ciśnienia tętniczego krwi [11, 12, 13].

Jedną z konsekwencji niedotlenienia łożyska jest niekontrolowana peroksydacja lipidów. W czasie utleniania nienasyconych kwasów tłuszczowych lub innych lipidów powstają nadtlenuki tych związków. Tworzeniu nadtlenuki lipidów towarzyszy powstanie reaktywnych form tlenu, które są odpowiedzialne za niekorzystne skutki peroksydacji. Reaktywne formy tlenu reagują ze składnikami komórek, modyfikując je i uszkadzając. W warunkach fizjologicznych proces utleniania lipidów zachodzi we wszystkich tkankach i komórkach z niewielką szybkością oraz zachowana jest równowaga między powstawaniem nadtlenuki i wolnych rodników a ich eliminacją przez układy obronne organizmu [6, 14].

Wielu badaczy uważa obecnie, że stres oksydacyjny może być pierwotną przyczyną nadciśnienia tętniczego indukowanego ciążą. Nadmierna produkcja wolnych rodników lub niewystarczająca ich eliminacja mogą być przyczyną patologii dającej objawy kliniczne. Zaburzenia homeostazy prooksydacyjno-antyoksydacyjnej w kierunku reakcji utleniania zostało nazwane stresem oksydacyjnym. Jest on przyczyną destabilizującą funkcjonowanie komórek i tkanek. Zaburzenia te prowadzą m. in. do uszkodzenia śródbłonka naczyń, wzrostu oporu naczyniowego, a w konsekwencji tego do nadciśnienia tętniczego w przebiegu ciąży [14, 15, 16].

Mechanizm obronny organizmu przed stresem oksydacyjnym składa się z kilku elementów. W obronie antyoksydacyjnej biorą udział zarówno niskocząsteczkowe antyoksydanty, do których należą np. witamina C i E, jak i wyspecjalizowane w usuwaniu wolnych rodników białka enzymatyczne – dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza, reduktaza i peroksydaza glutationowa [14, 15, 17].

W czasie ciąży fizjologicznej wzrasta stężenie zarówno nadtlenuki lipidów, jak i antyoksydantów. Równowaga między nimi przeciwdziała powstaniu stresu oksydacyjnego i związanych z nim konsekwencji. W ciążach powikłanych nadciśnieniem tętniczym obserwowano niskie stężenie antykoagulantów, szczególnie peroksydazy glutationowej. Za główny czynnik indukujący stres oksydacyjny w komórkach łożyska u kobiet z nadciśnieniem tętniczym uważa się niedotlenienie tkanek łożyska spowodowane nieprawidłową, płytką inwazją trofoblastu [3, 15, 18].

Witamina E ma silne działanie antyoksydacyjne. Działa ochronnie na błony komórkowe. Jest antyoksydantem rozpuszczalnym w tłuszczach i uczestniczy głównie w tzw. drugiej linii obrony przed działaniem wolnych rodników. Zmiana głównie wolne rodniki organiczne jakimi są nadtlenuki lipidów i hamuje peroksydację lipidów. W czasie procesu neutralizacji wolnych rodników witamina E utlenia się przechodząc w formę rodnika tokoferylowego. Ten regenerowany jest przez inne antyoksydanty np. witaminę C i może ponownie pełnić swoją rolę.

W organizmie człowieka dla prawidłowego funkcjonowania układu obronnego przed wolnymi rodnikami istotna jest równowaga pomiędzy antyoksydantami rozpuszczalnymi w tłuszczach i w wodzie oraz działającymi na różnych poziomach. Dla zapewnienia maksymalnej ochrony przed wolnymi rodnikami przy wyrównywaniu niedoborów witaminy E ważna jest suplementacja innych antyoksydantów – witamin C i A oraz koenzymu Q [15, 19, 20].

Pasiński J, et al. Wpływ przyjmowania witaminy C oraz E na stężenie endoteliny-1 oraz nadtlenków lipidów w surowicy kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym.

Witamina C jest jednym z ważniejszych niskocząsteczkowych składników układu zmiataczy wolnych rodników. Jest to rozpuszczalny w wodzie antyoksydant zewnątrz- i wewnątrzkomórkowy. Dzięki silnym właściwościom redukującym jest zdolna nie tylko do reakcji z wolnymi rodnikami tlenowymi, osłaniając w ten sposób struktury komórkowe i oszczędzając inne antyoksydanty, ale również reagując z formami utlenionymi przeciwutleniaczy przywraca im właściwości fizjologiczne (np.: witamina C jest koantyoksydantem α - tokoferolu w LDL). Kliniczne badania udowodniły, że kwas askorbinowy w dużej dawce może odwracać dysfunkcje śródbłonna w miażdżycy i schorzeniach, które predysponują do miażdżycy np.: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia. W badaniach doświadczalnych wykazano, że witamina C podana dotętniczo lub stosowana przez dłuższy czas doustnie osłabiała nadmierny skurcz naczyń indukowany przez noradrenalinę lub zwiększała efektywność wazodylatorów. Zjawisko to zaobserwowano zarówno w naczyniach wieńcowych, jak i obwodowych. Podanie kwasu askorbinowego nie zmieniało natomiast odpowiedzi naczyń krwionośnych na nitroprusydek sodu i nitroglicerynę – stymulatory działające niezależnie od śródbłonna naczyniowego [15, 20, 21].

Cel pracy

Celem pracy była ocena wpływu przyjmowania antyoksydantów – witaminy C i E na stężenie endoteliny-1 oraz nadtlenków lipidów u kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym.

Materiał i metody

Do badania przeprowadzonego w latach 2010-2012 zakwalifikowano 98 kobiet ciężarnych znajdujących się między 34 a 38 tygodniem ciąży, hospitalizowanych w Klinice Patologii Ciąży I Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej nr RNN/291/08/KB. Wszystkie kobiety biorące w nim udział wyraziły na to świadomą, pisemną zgodę.

Pacjentki zostały podzielone na trzy grupy (2 grupy badane i grupa kontrolna). Do pierwszej grupy badanej włączono 36 ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym, leczonych zgodnie z obowiązującymi zasadami. Drugą grupę badaną stanowiło 26 kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym, leczonych zgodnie z obowiązującymi zasadami, u których dodatkowo włączono suplementację witaminową preparatami witaminy C i E przez okres 7-10 dni. Witaminy podawano w formie tabletek doustnych – preparat witaminy C w dawce 2x200 mg (rano i wieczorem), preparat witaminy E w dawce 1x200 mg rano.

Grupa porównawcza to 36 zdrowych ciężarnych z niepokwikłą, prawidłowo przebiegającą ciążą. Badane parametry biochemiczne oznaczano we krwi żyłnej pobranej rano na czczo ze zgięcia łokciowego w ilości 20 ml w dniu rozpoczęcia obserwacji oraz po 7 dniach hospitalizacji. Krew pozostawiana była w temperaturze pokojowej przez 20 minut, a następnie po wykrzepieniu poddana odwirowaniu przez 20 minut (1000 G). Uzyskany materiał umieszczano w probówkach typu Eppendorf i przechowywano w temperaturze -75°C . Następnie wykonano oznaczenia stężeń badanych substancji w świeżo rozmrożonych próbkach, by uniknąć różnic mogących wynikać z procesu autooksydacji i fotooksydacji.

Stężenie endoteliny-1 oznaczono metodą immunoenzymatyczną ELISA. Osocze zbierano na EDTA spełniającego rolę antykoagulantu, a następnie dodawano do mieszaniny ekstrakcyjnej o składzie (aceton:1N HCl:H₂O) w stosunku 1:1,5. Po wymieszaniu i odwirowaniu (20 min, 2000 G, temp. 4°C) zbierano supernatant i suszono go w temperaturze 37°C przez 4 godziny. Otrzymany osad rozpuszczono w rozpuszczalniku dostarczonym wraz z testem. Przygotowane próby zmierzono zgodnie z załączonym przez producenta protokołem.

Peroksydację lipidów oznaczono metodą kolorymetryczną wykorzystując test BIOXYTECH LPO-586TM. Test oparty jest o reakcję dialdehydu malonowego (MDA) – końcowego produktu peroksydacji nienasyconych kwasów tłuszczowych – z N-metylo-2-fenylindolem w temperaturze 45°C . W tej reakcji stabilny chromogen z maksimum emisji przy 586 nm tworzy się przez połączenie jednej cząsteczki MDA z dwiema cząsteczkami N-metylo-2-fenylindolu.

Analizę ilościową produktów peroksydacji lipidów oraz endoteliny-1 wykonano za pomocą spektrofotometru Caryl 1 Varian.

Uzyskane wyniki testowano przy poziomie istotności statystycznej $p<0,05$. Normalność rozkładu cech zbadano testem Shapiro-Wilka. Różnice średnich badanych parametrów biochemicznych między badanymi grupami zweryfikowano testem t-Studenta.

Wyniki

Otrzymane wartości parametrów statystycznych dla endoteliny-1 przedstawiono w tabeli I. Zaobserwowano wyższe stężenie ET-1 w grupie ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym wynoszące $41,02 \pm 15,98$ pg/ml w porównaniu do grupy kontrolnej, gdzie wynosiła ona $36,50 \pm 13,25$ pg/ml. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie ($p=0,26$). Natomiast w grupie kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym, u których prowadzona była suplementacja witaminami C i E stwierdzono istotny wzrost stężenia ET-1 w porównaniu do obu pozostałych badanych grup ($p<0,05$). (Tabela I).

Tabela I. Stężenie endoteliny-1 w porównywanych grupach.

Grupa badana	Stężenie (pg/ml)	p
I [HA]	$41,02 \pm 15,98$	NS
II [HA + wit. C i E]	$66,18 \pm 26,66$	$p<0,05$
III [Kontrolna]	$36,50 \pm 13,25$	NS

Oceniono uzyskane w badanych grupach kobiet ciężarnych wyniki wartości stężeń nadtlenków lipidów, które przedstawiono w tabeli II. W grupie ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym bez suplementacji witaminowej stwierdzono istotnie wyższe stężenie nadtlenków lipidów $1,18 \pm 0,69$ $\mu\text{M/ml}$ w porównaniu do dwu pozostałych grup gdzie wynosiły one $0,77 \pm 0,42$ oraz $0,73 \pm 0,35$ $\mu\text{M/ml}$ ($p<0,05$). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w wartości stężeń nadtlenków lipidów między grupą kontrolną a grupą kobiet z nadciśnieniem tętniczym leczonych dodatkowo witaminami C i E. (Tabela II).

Pasiński J, et al. Wpływ przyjmowania witaminy C oraz E na stężenie endoteliny-1 oraz nadtlenków lipidów w surowicy kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym.

Tabela II. Stężenie nadtlenków lipidów w porównywanych grupach.

Grupa	Stężenie ($\mu\text{M/ml}$)	p
I [HA]	$1,18 \pm 0,69$	$p < 0,05$
II [HA + wit. C i E]	$0,77 \pm 0,42$	NS
III [Kontrolna]	$0,73 \pm 0,35$	NS

Dyskusja

Nadciśnienie tętnicze jest nadal aktualnym problemem współczesnej perinatologii. Częstość jego występowania szacuje się na 5-10% ciąży. Z tego powodu jest jedną z najczęściej występujących patologii w przebiegu ciąży. Zmiany biochemiczne, fizjologiczne, histologiczne i inne są przedmiotem wielu badań, których końcowym celem jest odkrycie nowych metod diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego [2, 5, 22].

Jedną z możliwych przyczyn powstania nadciśnienia tętniczego jest mechanizm wazokonstrykcyjny na poziomie śródbłonna i warstwy mięśniowej naczyń. Uważa się, że wśród mediatorów powodujących skurcz naczyń krwionośnych najsilniejszym jest endotelina-1.

W przedstawionej pracy stężenie ET-1 jest wyższe w grupie ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu z grupą kontrolną. Niemniej jednak różnica ta okazała się nieistotna statystycznie. W wielu badaniach potwierdzono wysokie stężenie endoteliny-1 w surowicy krwi pacjentek z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu ciąży [1, 8, 9, 13, 23, 24]. Niektórzy badacze wykazali istnienie dodatniej korelacji między stężeniem endoteliny-1 a wartościami ciśnienia tętniczego [22]. Inni natomiast nie stwierdzili różnicy w stężeniu ET-1 między grupą kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym i grupą zdrowych ciężarnych, ale zaobserwowali ją w grupie kobiet ze stanem przedzręczawkowym i rzucawką, a pozostałymi grupami, co jest zgodne z naszą obserwacją [25, 26].

Badacze zgodnie wykazali podobne stężenia endoteliny-1 wśród kobiet nieciążarnych oraz kobiet z prawidłowo przebiegającą ciążą [22, 23, 27, 28]. Wyższe stężenia ET-1 zaobserwowano również u kobiet z ciążą powikłaną wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrastania płodu [29].

Innej przyczyny wystąpienia nadciśnienia tętniczego w czasie ciąży upatruje się w stresie oksydacyjnym oraz zjawisku peroksydacji lipidów. W licznych pracach badawczych potwierdzono wzrost poziomu stresu oksydacyjnego i spadek stężenia antyoksydantów w surowicy krwi pacjentek z nadciśnieniem tętniczym w przebiegu ciąży lub stanem przedzręczawkowym [16, 17, 18, 21, 30, 31]. Przedstawione w omawianej pracy wyniki zdają się potwierdzać wyniki uzyskane przez innych autorów. Stężenie nadtlenków lipidów jest istotnie wyższe w grupie ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym w porównaniu do grupy kontrolnej i grupy otrzymującej suplementację witaminową. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku ciąży powikłanej IUGR [32].

Wielu badaczy zaobserwowało spadek aktywności antyoksydantów u ciężarnych z prawidłowym przebiegiem ciąży w porównaniu do kobiet niebędących w ciąży. Według nich ciąża sama w sobie jest już czynnikiem ryzyka stresu oksydacyjnego [18, 34].

Podczas gdy w środowisku naukowym jest zgoda, co do roli endoteliny-1 oraz nadtlenków lipidów i stresu oksydacyjnego w indukowaniu nadciśnienia tętniczego w przebiegu ciąży, to nie ma porozumienia dotyczącego roli suplementacji antyoksydantami (witaminą C, E) w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

W prezentowanej pracy zaobserwowano spadek stężenia nadtlenków lipidów (wykładników stresu oksydacyjnego) w grupie ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym poddanych leczeniu witaminą C i E w porównaniu do ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym bez suplementacji. Osiągnięte wartości stężenia nadtlenków lipidów były zbliżone do wartości w grupie kontrolnej. Natomiast suplementacja witaminami spowodowała wzrost stężenia endoteliny-1 w grupie z nadciśnieniem tętniczym. Niektóre prace zdają się potwierdzać pozytywny wpływ suplementacji – obniżenie stężenia nadtlenków lipidów, a nawet ET-1 [19, 20, 31, 32, 33, 34].

W innych badaniach nie stwierdzono korzystnego wpływu leczenia witaminowego. Nie odnotowano obniżenia wartości ciśnienia tętniczego krwi, zmniejszenia ryzyka stanu przedzręczawkowego, stanu noworodka czy też innych korzyści [35, 36, 37, 38, 39, 40].

Ponieważ wyniki prac dotyczących wpływu leczenia witaminami C oraz E na stres oksydacyjny i mediatory skurczu naczyń są niejednoznaczne, konieczne jest prowadzenie dalszych badań nad suplementacją witaminową we wspomaganie terapii nadciśnienia tętniczego.

Wnioski

1. Nie wykazano różnic w stężeniu endoteliny-1 między ciężarnymi z nadciśnieniem tętniczym a kobietami z prawidłowo przebiegającą ciążą.
2. U kobiet leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego suplementacja witaminami C i E obniża stężenie nadtlenków lipidów.

Praca finansowana z funduszy KBN nr: NN407 242640.

Piśmiennictwo

1. George E, Granger J. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2011, 24, 964-969.
2. Karowicz-Bilińska A. The nitric oxide metabolites in women with hypertension in pregnancy. *Ginekol Pol.* 2006, 77, 429-434.
3. Gupta S, Agarwal A, Sharma R. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2005, 60, 807-816.
4. Leszczyńska-Gorzela B, Poniedziałek-Czajkowska E. Rzucawka w ciąży – aktualny problem kliniczny. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia.* 2009, 2, 94-101.
5. Włodek K. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży – przewidywanie. IV Kongres Akademii po Dyplomie – Repetytorium. 2011, 105-113.
6. Fiore G, Capasso A. Effects of vitamin E and C on placental oxidative stress: an in vitro evidence for the potential therapeutic or prophylactic treatment of preeclampsia. *Med Chem.* 2008, 4, 526-530.

Pasiński J, et al. Wpływ przyjmowania witaminy C oraz E na stężenie endoteliny-1 oraz nadtlenków lipidów w surowicy kobiet ciężarnych z nadciśnieniem tętniczym.

7. Leszczyńska-Gorzelak B, Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R, [i wsp.]. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży – leczenie. IV Kongres Akademii po Dyplomie – Repetytorium. 2011, 113-132.
8. LaMarca B, Wallace K, Herse F, [et al.]. Hypertension in response to placental ischemia during pregnancy: role of B lymphocytes. *Hypertension*. 2011, 57, 865-871.
9. Sharma D, Singh A, Trivedi S, Bhattacharjee J. Role of endothelin and inflammatory cytokines in pre-eclampsia – a pilot North Indian study. *Am J Reprod Immunol*. 2011, 65, 428-432.
10. Lisowska B, Nowacka E. Funkcja i rola śródbłonna w nadciśnieniu indukowanym ciążą. *Anestezjologia i Ratownictwo*. 2009, 3, 336-343.
11. Garmarczyk A, Jurzak M, Gajniczek K. Charakterystyka endogennych peptydów – endotelin i ich rola w procesach chorobowych przebiegających z włóknieniem tkanek. *Wiadomości Lekarskie*. 2008, 61, 4-6.
12. Skienzielewski J, Werner B. Rola endoteliny-1 w chorobach układu sercowo-naczyniowego oraz w schorzeniach pozasercowych u dorosłych i dzieci. *Polski Przegląd Kardiologiczny*. 2009, 3, 201-204.
13. Ariza A, Bobadilla N, Halhali A. Endothelin 1 and angiotensin II in preeclampsia. *Rev Invest Clin*. 2007, 59, 48-56.
14. Kubacka J, Sączko J, Chwiłkowska A. Stres oksydacyjny w procesach uszkodzenia komórek. *Polski Merkuriusz Lekarski*. 2009, 157, 44-47.
15. Wójcicka G, Bełtowski J, Jamroz A. Stres oksydacyjny w nadciśnieniu tętniczym. *Postępy Hig Med Dośw*. 2004, 58, 183-193.
16. Miranda Guisado M, Vallejo-Vaz A, Garcia Junco P, [et al.]. Abnormal levels of antioxidant defenses in a large sample of patients with hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Res*. 2012, 35, 274-278.
17. Rani N, Dhingra R, Arya D, [et al.]. Role of oxidative stress markers and antioxidants in the placenta of preeclamptic patients. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010, 36, 1189-1194.
18. Kaur G, Mishra S, Sehgal A, Prasad R. Alteration in lipid peroxidation and antioxidant status in pregnancy with preeclampsia. *Mol Cell Biochem*. 2008, 313, 37-44.
19. Rodrigo R, Parra M, Bosco C, [et al.]. Pathophysiological basis for the prophylaxis of preeclampsia through early supplementation with antioxidant vitamins. *Pharmacol Ther*. 2005, 107, 177-197.
20. Bilodeau J, Hubel C. Current concepts in the use of antioxidants for the treatment of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2003, 25, 742-750.
21. Krishna Mohan S, Venkataramana G. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with pregnancy induced hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2007, 51, 284-288.
22. Slowinski T, Neumayer H, Stolze T, [et al.]. Endothelin system in normal and hypertensive pregnancy. *Clin Sci (Lond)*. 2002, 103, Suppl 48, 446S-449S.
23. Wang C, Li Z, Xiao G. Role of nitric oxide in pathogenesis of pregnancy induced hypertension. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2000, 25, 354-356.
24. Heimrath J, Krawczyński A, Duś D. Endothelin-1 (ET-1) as a mediator of pregnancy induced hypertension (PIH). *Ginekol Pol*. 2002, 73, 512-516.
25. Li Z, Zhao Y, Chen Q, [et al.]. Relationship between neurokinin B and endothelin-1 and hypertensive disorders complicating pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2008, 43, 584-588.
26. Khedun S, Naicker T, Moodley J. Endothelin-1 activity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2002, 22, 590-593.
27. Khetsuriani T, Chabashvili N, Sanikidze T. Role of endothelin-1 and nitric oxide level in pathogenesis preeclampsia. *Georgian Med News*. 2006, 141, 17-21.
28. Vural P. Nitric oxide/endothelin-1 in preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2002, 317, 65-70.
29. Arslan M, Yazici G, Erdem A, [et al.]. Endothelin 1 and leptin in the pathophysiology of intrauterine growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004, 84, 120-126.
30. Alacam H, Dikmen Z, Yaman H, [et al.]. The role of asymmetric dimethyl arginine and oxidant/antioxidant system in preeclampsia. *Fetal Pediatr Pathol*. 2011, 30, 387-393.
31. Sahu S, Abraham R, Vedavalli R, Daniel M. Study of lipid profile, lipid peroxidation and vitamin E in pregnancy induced hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2009, 53, 365-369.
32. Karowicz-Bilińska A. Lipid peroxidation in women with gestational hypertension complicated by asymmetric intrauterine growth retardation. *Ginekol Pol*. 2006, 77, 435-440.
33. Rajmakers M, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension*. 2004, 44, 374-380.
34. Zusterzeel P, Steegers-Theunissen R, Harren F, [et al.]. Ethene and other biomarkers of oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2002, 21, 39-49.
35. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic J, Hassan S. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011, 204, 503.e1-12.
36. Roberts J, Myatt L, Spong C, [et al.]. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010, 362, 1282-1291.
37. Rossi A, Mullin P. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with metaanalysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011, 158, 9-16.
38. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Combined vitamin C and E supplementation for the prevention of preeclampsia: a systematic review and metaanalysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2010, 65, 653-667.
39. Kalpdev A, Saha S, Dhawan V. Vitamin C and E supplementation does not reduce the risk of superimposed PE in pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2011, 30, 447-456.
40. Villar J, Purwar M, Merialdi M, [et al.]. World Health Organization multicentre randomized trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for preeclampsia in population of low nutritional status from developing countries. *BJOG*. 2009, 116, 780-788.