Korean Journal of Fetal Medicine
Vol. 1 No. 1 December 2005

자간전증에서 자궁정맥혈장내 지질과산화물과 단백산화 촉진능

전남대학교 의과대학 산부인과학교실, 생화학교실*, 여수 전남병원 산부인과†

김윤하 · 송태복 · 김철홍 · 조문경 · 김기민 · 양성렬* · 안봉환* · 주은현†

Lipid Peroxidation and Prooxidative Activity Stimulating the Oxidative Modification of Proteins in the Uterine Venous Plasma of Preeclampsia

Yoon Ha Kim, M.D., Tae-Bok Song, M.D., Cheol Hong Kim, M.D., Moon Kyuong Cho, M.D., Ki Min Kim, M.D., Sung Yeul Yang, Ph.D.*, Bong Whan Ahn, Ph.D.*, Eun-Hyun Joo, M.D.†

*Department of Obstetrics and Gynecology, *Biochemistry,*
Chonnam National University Medical School, Gwangju, † Yeosu Chonnam Hospital, Korea

Objective: This study was performed to compare the lipid peroxidation and prooxidative activity stimulating the protein carbonyl formation by amoxacillin, erythromycin, and moxalactam in the uterine venous plasma of preeclampsia with those of normal pregnancy.

Methods: Lipid peroxide levels in the uterine venous plasma of normal pregnancy (n=18) and preeclampsia (n=18) were measured by thiobarbituric acid reaction. The basal protein carbonyl contents in the uterine venous plasma of normal pregnancy (n=18) and preeclampsia (n=18) were determined by the 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) method. After the uterine venous plasma were mixed and incubated up to 5 hours with 0.2 mL of 1 mM amoxacillin, erythromycin, and moxalactamthe protein carbonyl contents in them were measured by DNPH.

Results: Lipid peroxide levels in the uterine venous plasma of preeclampsia were significantly higher than that of normal pregnancy (3.14±1.22 vs. 2.17±1.18 nmol/mg protein, $p<0.05$). There was no significant difference between two groups in the basal levels of protein carbonyl in the uterine venous plasma (5.95±0.61 vs. 6.75±0.55 nmol/mg protein, p=NS). Protein carbonyls formation by moxalactam in the uterine venous plasma of preeclampsia were significantly higher than that of normal pregnancy (19.80±2.08 vs. 10.90±0.72 nmol/mg protein, $p<0.01$). There were significant positive correlations between lipid peroxide and moxalactam induced protein carbonyls levels of uterine venous plasma ($p<0.01$).

Conclusion: These results suggest that increase in the lipid peroxidation and prooxidative activity stimulating the oxidative modification of proteins in utero-placental unit may be involved in the pathogenesis of preeclampsia.

Key words: Preeclampsia, Uterine venous plasma, Lipid peroxide, Oxidative modification of protein

서 론

자간전증의 원인에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않지만 면역학적 부적응으로 인하여 태반이 될 영양배엽이 나선동맥에 침윤되는 것에 장애를 받아서 태반

접수일 : 2005. 10. 13.
주관책임자 : 김윤하
E-mail: kimyh@chonnam.ac.kr
* 이 논문은 2003년도 전남대학교병원 학술연구비에 의하여 연구되었음.

조직의 국소 허혈상태에서 기인한다고 여겨지고 있다.[1]

자간전증의 발생에 유리기들이 중요한 역할을 한다는 설이 논의되고 있다. 태반조직의 국소 허혈과 재관류 과정에서 xanthine oxidase와 NAD(P)H oxidase를 활성화시키고 tumor necrosis factor-α (TNF-α)가 많이 생성되어 산소유리기가 발생되거나 이들이 직접 백혈구를 활성화시켜 산소유리기가 더욱 많이 생기도록 가속화시킨다하였다. 산소유리기는 세포막의 지질에 작용하여 지질과산화물 생성을 촉진시키며, 여러 연구에서 임부의 혈중이나 제대혈장에서 지질과산화물인 malondialdehyde (MDA)가 증가한다고 하였다. 산소유리기와 지질과산화물은 혈관내피세포를 활성화시켜 자간전증 임상 증상을 나타나게 한다.[2-5]

자간전증과 관련하여 산화적 변화에 관한 연구는 주로 지질 과산화에 집중되어 왔으며 단백질 산화에 대한 연구는 별로 없는 편이다. 단백질이 활성 산소종에 노출되었을 때 여러 가지 변화를 일으키는데 그중 하나가 carbonyl기의 형성이다.[6] 단백질 아미노산에 carbonyl기의 형성은 단백산화변화의 지표이고, 단백질에서 carbonyl기 함량을 측정하는 것이 산화변화의 정도를 나타내는 명확한 방법으로 제시되었다.[7] 한편 amoxacillin계와 erythromycin계 항생제는 혈장 단백질과 다른 단백질들에 산화적 변화를 잘 일으키지 않지만, cephalosporin계 항생제는 혈장 단백질과 다른 단백질들에 산화적 변화를 잘 일으킴이 보고되었다.[8]

본 연구에서는 항생제 amoxacillin, erythromycin, 및 moxalactam에 의한 자궁정맥혈장내 단백질의 carbonyl기 형성 정도를 측정하여 정상임부와 자간전증 임부의 자궁정맥혈장내 단백산화촉진 활성능을 비교하고, 자궁정맥혈장에서 지질과산화물 농도와 단백산화 촉진 활성능 사이의 관계를 조사하여 자간전증의 병태생리에 지질과산화와 더불어 단백질의 산화적 변화가 어떤 역할을 하는 가 규명하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 대상

임신 34-40주 사이의 정상과 자간전증 임부 각각 18명을 대상으로 하였다. 자간전증의 진단은 임신 20주 이상에서 혈압이 140/90 mmHg 이상이고 24시간 요에서 300 mg 이상의 단백뇨 혹은 6시간 간격으로 무작위로 측정한 요검사에서 30 mg/dL 이상의 단백뇨가 계속 나올 때로 하였다.

2. 시약류

2,4-Dinitrophenylhydrazine (DNPH), amoxacillin, erythromycin, moxalactam, 소혈청 albumin, thiobarbituric acid (TBA)는 Sigma사 (USA)에서 구입하였다. 증류수는 Barnstead사(USA)의 NANO pure catridge system을 통과시켜 전기 저항이 17 megohm/cm 이상되는 것을 사용하였다.

3. 자궁정맥혈장

제왕절개분만시 출산직전 자궁정맥혈을 채취하여 1/9 용량의 3.8% sodium citrate와 섞은 다음 3,000×g, 4℃에서 5분간 원심하여 혈장을 분리하였다. 분리한 혈장을 -70℃에 동결보관 하였으며 3주 이내에 사용하였다. 혈장중의 단백정량은 biuret법으로 측정하였고 이때 소 혈청 알부민을 표준단백으로 삼았다.

4. 지질과산화물 측정

자궁정맥혈장을 각각 8.1% sodium dodecyl sulfate 0.1 mL, 20% sodium acetate (pH 3.5)에 녹인 0.8% TBA 0.5 mL와 증류수 0.15 mL와 섞고 95℃에서 1시간 가열한 다음 식히고 2.5 mL의 n-butanol/pyridine (15:1, v/v)와 0.5 mL의 증류수를 가하여 진탕하였다. 이를 3,000×g에서 10분간 원심한 후 상층을 취하여 532 nm에서의 흡광도를 측정하였다.[9] 결과는 MDA의 양으로 나타내었다.

5. 자궁정맥 혈장의 항생제 처리

총액량 1 mL 중에 자궁정맥혈장 0.8 mL를 포함시키고 1 mM 항생제와 다른 첨가물을 가한 다음 37℃에서 5시간 부치하였다. 항생제로는 amoxacillin, erythromycin, 및 moxalactam을 사용하였다.

6. 단백질의 carbonyl기 함량 측정

단백시료 (단백량, 1 mg)를 각각 두개의 원추형 원심관에 넣고 동일용량의 20% trichloracetic acid (TCA)를 가하여 단백질을 침전시켰다. 한 부분의 단백질에는 2N HCl을 가하고 다른 부분의 단백질에는 0.2% DNPH를 포함하는 2N HCl을 가한 다음 실온에서 1시간 동안 부치하였다. 이때 가느다란 유리봉을 사용하여 5분 간격으로 단백부유액을 저어주었다. 부치후 10% (최종농도) TCA로 단백질을 다시 침전시키고 이를 ethanol: ethylacetate (1:1, v/v)혼합액으로 두 번 씻은 다음 20 mM sodium phosphate (pH 6.5)를 포함하는 6 M guanidine-HCl에 녹이고 두 표본의 difference spectrum을 구하였다. 단백질의 carbonyl기 함량은 nmol/mg protein으로 나타내었는데 이때 difference spectrum상 파장 360-390 nm 사이에서 나타나는 흡광봉에 대하여 지방족 hydrazone화합물들의 평균 분자흡광계수를 21.0/mM/cm으로 삼아 산출하였다.[10]

7. 통계분석

검사수치는 평균±표준편차로 표시하였으며, 정상 임부와 자간전증 임부의 차이에 대한 통계학적 유의성 검증은 Mann-Whitney U test에 의해 시행하였으며 $p<0.05$ 시 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 임상적 특징

본 연구에 참가한 환자군의 임상적 특징에서 정상 임신과 자간전증 환자의 나이, 임신주수, 및 태반의 무게는 각각 31.4±3.6와 30.8±3.4세, 36.8±2.3와 36.1±2.0주, 620.5±110.1 g과 552.3±160.7 g으로 두 군간의 유의한 차는 없었으며, 출생시 태아의 무게 3056.0±100.8 g, 2505.7±230.5 g으로 자간전증군에서 유의하게 적었으며 ($p<0.01$), 수축기와 이완기 혈압은 각각 112.8±7.2 mmHg, 76.0±6.2 mmHg 및 153.5±14.5 mmHg, 105.4±12.4 mmHg로 자간전증군에서 유의하게 높았다 ($p<0.01$), (Table 1).

2. 자궁정맥혈장내 지질과산화 치

정상임신에서 자궁정맥혈장내 지질과산화 치는 2.17±1.18 nmol/mg protein, 자간전증에서 지질과산화 치는 3.14±1.22 nmol/mg protein으로 자간전증에서 유의하게 증가하였다 ($p<0.05$), (Fig. 1).

Table 1. Clinical characteristics

	Normal pregnancy (n=18)	Preeclampsia (n=18)	p
Age (y)	31.4±3.6	30.7±3.4	NS
Gestational age (wks)	36.8±2.3	36.1±2.0	NS
Birth weight (g)	3056.0±100.8	2505.7±230.5	<0.01
Placental weight (g)	620.5±110.1	552.3±160.7	NS
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	112.8±7.2	153.5±14.5	<0.01
Diastolic	76.0±6.2	105.4±12.4	<0.01

Values: means±SD

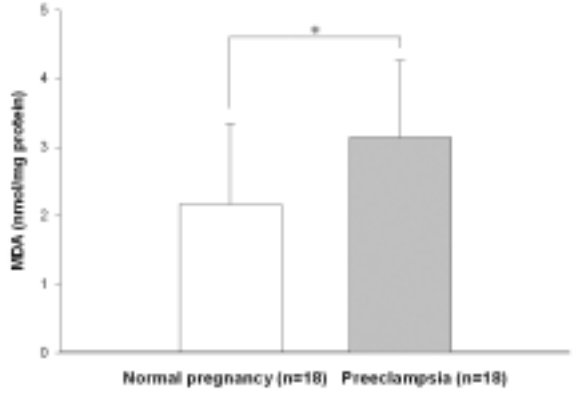

Fig. 1. The levels of lipid peroxide as estimated by malondialdehyde (MDA) in the uterine venous plasma of women with normal pregnancy and preeclampsia.
The data represent means±SD. *p<0.05.

3. 자궁정맥혈장내 단백질 carbonyl기 치

1) 기본 치 (basal levels)

정상임신에서 자궁정맥혈장내 carbonyl기 치는 5.95±0.61 nmol/mg protein, 자간전증에서 carbonyl기 치는 6.75±0.55 nmol/mg protein으로 서로 간에 유의한 차가 없었다.

2) Amoxacillin에 부치 후

Amoxacillin과 함께 부치시켰을 때 생성되는 자궁정맥혈장의 carbonyl기 함량은 정상임부에서 5.01±0.62 nmol/mg protein, 자간전증에서 5.94±0.51 nmol/mg protein으로 서로 간에 유의한 차가 없었다.

3) Erythromycin에 부치 후

Erythromycin과 함께 부치시켰을 때 생성되는 자궁정맥혈장의 carbonyl기 함량은 정상임부에서 5.12±0.82 nmol/mg protein, 자간전증에서 5.82±0.62 nmol/mg protein으로 서로 간에 유의한 차가 없었다.

4) Moxalactam에 부치 후

(1) 정상임신

Moxalactam과 함께 부치시켰을 때 생성되는 자궁정맥혈장의 carbonyl기 함량은 10.9±0.72 nmol/mg protein으로 기본 치 5.95±0.61 nmol/mg protein, amoxacillin과 함께 부치시켰을 때 5.01±0.62 nmol/mg protein, 및 erythromycin과 함께 부치시켰을 때 5.12±0.82 nmol/mg protein 보다 유의하게 증가하였다 (p<0.05).

(2) 자간전증임신

Moxalactam과 함께 부치시켰을 때 생성되는 자궁정맥혈장의 carbonyl기 함량은 19.8±2.08 nmol/mg protein으로 기본 치 6.75±0.55 nmol/mg protein과 amoxacillin과 함께 부치시켰을 때 5.95±0.61 nmol/mg protein, erythromycin과 함께 부치시켰을 때 5.82±0.62 nmol/mg protein 보다 유의하게 증가하였다 (p<0.01).

Moxalactam과 함께 부치시켰을 때 생성되는 자궁정맥혈장의 carbonyl기 함량은 정상임부에서 10.9±0.72 nmol/mg protein, 자간전증에서 19.8±2.08 nmol/mg protein으로 자간전증에서 유의하게 증가하였다 (p<0.01), (Fig. 2).

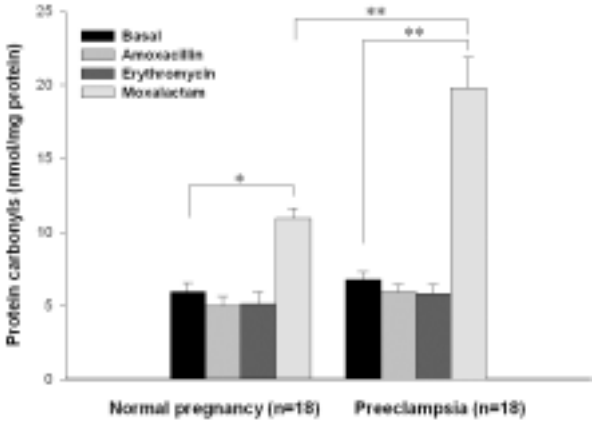

Fig. 2. The levels of protein carbonyl in the uterine venous plasma of women with normal pregnancy and preeclampsia.
The data represent means±SD. *p<0.05, **p<0.01.

4. 자궁정맥혈장내 지질과산화물과 항생제 부치 후 단백질 carbonyl기 치와 상관관계

1) Amoxacillin에 부치 후

자궁정맥혈장내 지질과산화물 농도가 증가할수록 단백질의 carbonyl기 함량이 증가하는 비례적인 관계를 보

이지 않았다 (p=NS).

2) Erythromycin에 부치 후

자궁정맥혈장내 지질과산화물 농도가 증가할수록 단백질의 carbonyl기 함량이 증가하는 비례적인 관계를 보이지 않았다 (p=NS).

3) Moxalactam에 부치 후

자궁정맥혈장내 지질과산화물 농도가 증가할수록 단백질의 carbonyl기 함량이 증가하는 비례적인 관계를 보였다 (p<0.01), (Fig. 3).

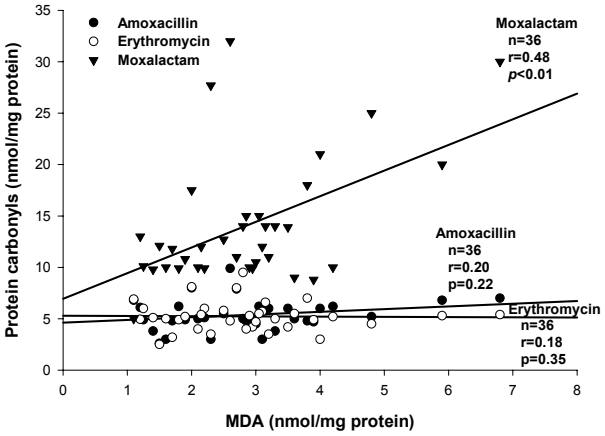

Fig. 3. Correlations between lipid peroxide levels and amoxacillin, erythromycin, moxalactam-induced protein carbonyl levels of uterine venous plasma.

고 찰

자간전증은 일련의 두 시기로 나뉘어져 임상증상을 발생한다고 하였다. 초기에는 면역학적 부적응으로 인해 나선동맥에 영양배엽이 침윤하는 것이 장애를 받아 비정상적으로 침입이 얕게 이루어져, 정상 임신에서 생기는 나선동맥 내피와 근탄력조직이 영양세포로 대치되어 생기는 저저항성 혈관으로 변환이 충분하게 되지 않아 태반으로 혈액 공급이 잘 안 되는 시기로 이때는 임상증상이 나타나지 않는다고 하였다. 그 다음 시기는 허혈상태에 빠진 태반에서 용액성 인자들이 발생하여 임부 혈액순환으로 배출되며 이들이 병태생리적 작용을 하여 임상증상을 나타낸다고 하였다. 태반에서 생성된 인자인 산소유리기로 인하여 지질과산화물이 만들어지고, 산소유리기와 지질과산화물은 혈관내피세포의 작용부전을 일으켜서 조직 저산소증을 일으키고 이러한 조직 저산소증은 지질과산화 반응을 일으키는 촉진인자로써 악순환에 빠져들게 할 수 있다.[5] 본 연구에서도 자간전증 임부에서 자궁정맥혈장내 지질과산화물 농도가 정상 임부에 비해 증가해 있음을 알 수 있었다.

자간전증 임부에서 산화능은 증가되어 있는 반면에 임부의 혈청의 항산화능과[11] 태반의 항산화능과 항산화효소의 mRNA 발현은 감소되어 있다.[12] 순환하는 지질과산화물에 의해 혈관내피세포의 세포막은 손상되고 prostacyclin 합성효소는 선택적으로 억제되어 자간전증 임부의 태반에서 지질과산화물과 thromboxane이 증가하고 prostacyclin은 감소한다고 하였다.[13]

단백산화 촉진능은 어떤 조직내의 산화적 스트레스를 평가하는데 하나의 지표로 삼을 수 있고, 어떤 경우에는 단백질의 산화적 변화가 지질과산화보다 산화적 스트레스를 나타내는데 더 유용한 지표가 된다고 한다.[14] 산화제의 종류에 따라 생체물질들이 산화적 변화를 받는 민감성이 다르므로 산화적 스트레스를 어떤 한 가지 물질의 산화적 변화만으로 평가하는 것은 적절하지 않다.[15] 예를들어 TRAP (total radical-trapping antioxidant parameter) 값 측정법에서 사용되는 ABAP (2,2'-azobis-2-amidino-propane)는 지질과산화는 잘 일으키지만 단백질 산화는 거의 일으키지 않는다. Cephalosporin은 단백질의 산화적 변화는 잘 일으키지만 지질과산화는 거의 일으키지 않으며 amoxacillin과 erythromycin은 단백질 산화와 지질과산화를 거의 일으키지 않는다고 알려져 있다.[8]

활성산소종에 의한 단백질의 산화반응은 특정 아미노산기를 다른 모양으로 전환시키는데 특히 어떤 아미노산 (lysine, arginine, proline)기는 carbonyl기를 형성한다.[4,16] 이러한 단백질의 carbonyl기는 활성산소종에 의한 단백산화반응의 주요산물이고 carbonyl기는 산화적 손상을 측정하는데 널리 사용되고 있으며 단백질의 산화적 변

화의 표지자로 사용될 수 있다.[7] 자간전증 임부에서 혈장 단백 carbonyl기와 advanced oxidation protein product를 Western blot 분석법으로 측정한 결과 이들 단백산화 표지자에 뚜렷한 변화가 관찰되지 않았다고 보고된 바 있다.[17]

본 연구에서 자궁정맥혈장내 단백질의 carbonyl기 기본 함량을 측정한 결과 자간전증 임부와 정상 임부 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 자간전증 임부에서 산화적 스트레스에 의한 지질과산화가 단백질의 산화반응보다 더 쉽게 일어나는 변화이거나, 자간전증 때 작용하는 산화제는 지질과산화는 잘 일으키지만 그 단독으로는 단백질 산화는 일으키지 못하는 것을 의미할 수 있다.

자간전증 임부의 자궁정맥혈장에서 amoxacillin과 erythromycin에 의해서는 단백질의 carbonyl기 형성은 정상 임부에 비해 의미있게 증가되어 있지 않은 반면에, cephalosporin에 의한 단백질의 carbonyl기 형성은 정상 임부에 비해 의미있게 증가되어 있었는데 이는 자간전증 임부에서 작용하는 산화제는 단독으로는 단백질 산화반응을 일으키지 못하지만 cephalosporin에 의한 단백질의 산화적 변화는 더 촉진할 수 있다는 것을 의미한다. 정확한 작용기전이 명확하지는 않으나, dihydrothiazine (or dihydrooxazine) ring이 cephalosporin의 carbonyl 형성 능력과 가장 관련되어 있으리라고 생각되고 있다. 단백질의 carbonyl기는 어떤 아미노산기가 4-hydroxy-2-nonena l (HNE)와 같은 지질과산화물과 2차 반응의 결과로써 형성될 수 있다.[6,18] 또한 본 연구에서 지질과산화를 측정하는 물질로 사용한 MDA의 두 개의 aldehyde군 중 한 개와 단백질의 lysine (alpha) 아미노산과의 반응은 carbonyl기능을 갖는 Schiff base를 형성한다.[19] 아스코르빈산, reduced glutatione, cysteine 같은 항산화제들이 혈장에 moxalactam과 부치 후 생성되는 단백질 carbonyl기 형성을 방해한다고 보고되었는데,[8] 자간전증 임부의 태반과 혈장내 항산화능이 감소했다는 보고들과 연관시켜보면, 본 연구의 결과인 자간전증 임부 혈장내 cephalosporin에 의한 단백질 carbonyl기 형성증가에 자간전증시 혈장내 항산화제 감소에 기인된다고 유추해볼 수도 있다.[20-22]

단백질의 carbonyl기 형성은 산화적 변화의 산물인 지질과산화물에 의해 일어날 수 있음이 보고되어 있으므로[18,23] 지질과산화물 농도와 amoxacillin, erythromycin 및 cephalosporin에 의한 단백질의 carbonyl기 함량사이에 상관관계를 알아보았다. 자궁정맥혈장에서 지질과산화물 농도가 증가함에 amoxacillin과 erythromycin에 의한 단백질의 carbonyl기 함량이 증가는 없었으나, cephalosporin에 의한 단백질의 carbonyl기 함량은 비례적으로 증가하는 상관관계를 보였다. 이는 자간전증 임부에서 증가된 지질과산화물은 단독으로는 단백질의 carbonyl기 형성을 일으키지는 못하지만 cephalosporin과 함께 부치함에 따라 단백질의 carbonyl기 형성을 더 촉진하는 역할을 할 수 있음을 시사한다.

결론적으로 자간전증 임부에서 자궁정맥혈장에서 지질과산화물이 증가되어 있었고 cephalosporin에 의한 단백질의 carbonyl기 형성은 지질과산화물이 증가함에 따라 비례하여 증가됨을 알 수 있었다. 이로서 자간전증의 발생에 태반에서 생성되는 지질과산화물의 증가와 더불어 태반의 단백산화 촉진능의 증가도 자간전증의 병태생리에 관여할 것으로 사료되었다.

참고문헌

1. Sibai BM. Immunological aspects of preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 1991; 34: 27-34.
2. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rogers GM, McLaughlin MK. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1025-34.
3. Ishihara M. Studies on lipidperoxide of normal pregnant women and of patients with toxemia of pregnancy. Clin Chim Acta 1978; 84: 1-9.
4. Maseki M, Nishigaki I, Hagihara M, Tomoda Y, Yugi K. Lipid peroxide levels and lipid content of serum lipoprotein fractions of pregnant subjects with or without preeclampsia. Clin Chim Acta 1981; 115: 155-61.
5. Raijmarkers MTM, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia. Hypertension 2004; 44: 1-7.
6. Garrison WM. Reaction mechanism in radiolysis of peptides, polypeptides, and proteins. Chem Rev 1987; 87: 381-98.
7. Levine RL, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. Methods Enzymol 1994; 233: 346-57.
8. Jung Y, Chay K, Song D, Yang S, Lee M, Ahn B. Protein

carbonyl formation in blood plasma by cephalosporins. Arch Biochem Biophys 1997; 345: 311-7.
9. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 1979; 95: 351-8.
10. Oliver CN, Ahn B, Moerman EJ, Goldstein S, Stadtman ER. Age-related changes in oxidized proteins. J Biol Chem 1987; 262: 5488-91.
11. Davidge ST, Hubel CA, Brayden RD, Capeless EC, McLaughlin MK. Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. Obstet Gynecol 1992; 79: 897-901.
12. Wang Y, Walsh SW. Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. J Soc Gynecol Investig 1996; 3: 179-84.
13. Wang Y, Walsh SW, Kay HH. Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 946-9.
14. Pacifici RE, Davies KJA. Protein degradation as an index of oxidative stress. Methods Enzymol 1990; 186: 485-502.
15. Halliwell B, Gutteridge JMC. The antioxidants of human extracellular fluids. Arch Biochem Biophys 1990; 280: 1-8.
16. Brodie E, Reed DJ. Cellular recovery of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity and thiol status after exposure to hydroperoxide. Arch Biochem Biophys 1990; 276: 210-2.
17. Reinheckel T, Noack H, Lorenz S, Wiswedel I, Augustin W. Comparison of protein oxidation and aldehyde formation during oxidative stress in isolated mitochondria. Free Radic Res 1998; 29: 297-305.
18. Uchida K, Kato Y, Kawakishi S. A novel mechanism for oxidative damage of prolyl peptides induced by hydroxyl radicals. Biochem Biophys Res Commun 1990; 169: 265-71.
19. Schuenstein E, Esterbauer H. Formation and preparation of reactive aldehydes. Submolecular biology of cancer 1979; 67: 225-34.
20. 김윤하, 송태복, 안봉환, 양성렬, 이소윤, 김석모 등. 정상과 자간전증 임부의 태반내 지질과산화치와 항산화능. 대한산부회지 2002; 45: 1327-34.
21. 김기민, 김윤하, 안봉환, 양성렬, 김철홍, 송태복 등. 자간전증의 자궁정맥 및 제대동맥혈장내 항산화능과 항산화 비타민. 2004; 47: 719-27.
22. 전영미, 양재석, 박영진, 김윤하, 김철홍, 조문경 등. 자간전증 임부의 정맥혈장내 항산화능 및 항산화 비타민의 변화. 2005; 48: 1202-3.
23. Uchida K, Stadtman ER. Covalent modification of 4-hydroxynonenal to glyceraldehyde-3-phosphate. J Biol Chem 1993; 268: 6388-93.

「국문초록」

목적: 정상과 자간전증 임부의 자궁정맥혈장내 지질과산화물과 amoxacillin, erythromycin, 및 moxalactam에 의한 단백산화 촉진능 차이를 비교하고 이들의 상관관계가 자간전증의 병태생리에 어떤 역할을 하는 가 규명하고자 하였다.

연구 방법: 임신 34주 이상의 정상 임부 18명과 자간전증 환자 18명으로부터 제왕절개분만시 자궁정맥을 채취하였다. Thiobarbituric acid 반응을 이용하여 지질과산화물 농도를 측정하였고, 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) 방법을 이용하여 단백질의 carbonyl기 함량을 측정하였다. 1 mM amoxacillin, erythromycin, 및 moxalactam에 5시간 동안 함께 부치시킨 후 생성되는 제대정맥 혈장과 태반조직 단백질의 carbonyl기 함량을 측정하였다.

결과: 정상임신에서 자궁정맥혈장내 지질과산화 치는 2.17±1.18 nmol/mg protein, 자간전증에서 지질과산화 치는 3.14±1.22 nmol/mg protein으로 자간전증에서 유의하게 증가하였다 (p<0.05). 정상임신에서 자궁정맥혈장내 기본 carbonyl기 치는 5.95±0.61 nmol/mg protein, 자간전증에서 기본 carbonyl기 치는 6.75±0.55 nmol/mg protein으로 서로간에 유의한 차가 없었다. Amoxacillin과 함께 부치시켰을 때 생성되는 자궁정맥혈장의 carbonyl기 함량은 정상임부에서 5.01±0.62 nmol/mg protein, 자간전증에서 5.94±0.51 nmol/mg protein으로 서로간에 유의한 차가 없었다. Erythromycin과 함께 부치시켰을 때 생성되는 자궁정맥혈장의 carbonyl기 함량은 정상임부에서 5.12±0.82 nmol/mg protein, 자간전증에서 5.82±0.62 nmol/mg protein으로 서로 간에 유의한 차가 없었다. Moxalactam과 함께 부치시켰을 때 생성되는 자궁정맥혈장의 carbonyl기 함량은 정상임부에서 10.9±0.72 nmol/mg protein, 자간전증에서 19.8±2.08 nmol/mg protein으로 자간전증에서 유의하게 증가하였다 (p<0.01). 자궁정맥혈장내 지질과산화물 농도가 증가할수록 amoxacillin과 erythromycin에 부치 후 단백질의 carbonyl기 함량이 증가하는 비례적인 관계를 보이지 않았다. 자궁정맥혈장내 지질과산화물 농도가 증가할수록 moxalactam에 부치 후 단백질의 carbonyl기 함량이 증가하는 비례적인 관계를 보였다 (p<0.01).

결론: 자간전증 임부의 단백산화 촉진활성의 증가는 지질과산화물질의 증가와 더불어 자간전증의 발생에 관여하고 있을 것으로 사료되었다.

중심단어 : 자간전증, 자궁정맥혈장, 지질과산화물, 단백산화