

Л.В. Натяганова, Л.И. Колесникова, А.В. Лабыгина, В.А. Петрова, М.И. Долгих, М.А. Даренская

ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ ПЕРОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ДИНАМИКЕ ПРИЕМА НИЗКОДОЗИРОВАННЫХ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)
Институт педиатрии и репродукции человека (Иркутск)

Проведенные исследования позволили установить разнонаправленное влияние низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов на изменение показателей системы ПОЛ-АОЗ при использовании препаратов, содержащих различные гестагены.

Ключевые слова: пероксидация липидов, антиоксидантная защита, контрацептивы

SPECIFIC FEATURES OF THE PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN DYNAMICS OF LOW DOSED ORAL CONTRACEPTIVES INTAKE

L.V. Natyaganova, L.I. Kolesnikova, A.V. Labigina, V.A. Petrova, M.I. Dolgikh,
M.A. Darenskaya

*Institute of pediatrics and human reproduction, Irkutsk
SC ME ESSC SB RAMS, Irkutsk*

The performed study allowed us to determine different influence of low dosed combined oral contraceptives on the parameters of lipid peroxidation and antioxidant protection system at usage of the preparations containing different gestagens.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant protection, contraceptive

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является неотъемлемым звеном липидного метаболизма. Этот процесс рассматривается как неспецифическая реакция организма на любые эндо- и экзогенные факторы и происходит в клетках всех органов и тканей. Изучение этого процесса может служить источником ценной и разносторонней информации о ходе и «цене» адаптивных реакций организма [4]. Предотвращение избыточной активации ПОЛ осуществляется благодаря наличию специальной системы антиоксидантной защиты (АОЗ), основу которой составляет комплекс веществ ферментативной и неферментативной природы [3, 4].

Реакции пероксидации являются необходимым этапом различных метаболических процессов, а чрезмерная активация пероксидации во многих случаях является либо следствием, либо причиной тех или иных патологических изменений в организме [7, 11].

Согласно общепринятой классификации комбинированные оральные контрацептивы подразделяются следующим образом: первое поколение — содержащие 50 и более мкг этинилэстрадиола и прогестаген; второе поколение — содержащие не более 35 мкг этинилэстрадиола и прогестаген, но не гестоден и не дезогестрел; третье поколение — содержащие 20–30 мкг этинилэстрадиола и гестоден или дезогестрел. Если практически все КОК в составе эстрогенного компонента содержат этинилэстрадиол и отличаются только по

дозе, то их гестагенный компонент различен по структуре, что и определяет характер их фармакодинамики и фармакокинетики [10].

Известно, что гестагены подавляют синтез триглицеридов в гепатоцитах и клетках тонкой кишки. Повышая активность липопротеинлипазы, прогестагены ускоряют расщепление липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и снижают их содержание в плазме крови. Они способствуют повышению липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а в больших дозах могут привести к повышению индекса атерогенности. Выраженность влияния прогестагенов на ЛПВП обусловлена степенью андрогенной активности стероидов. В литературе, однако, имеются данные о том, что гестагенные компоненты незначительно влияют на липидный профиль крови. Эстрогены же обладают противоположным действием на метаболизм липидов. Они повышают ЛПВП и снижают атерогенные фракции липопротеидов (ЛПНП и липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП)) [2].

Несмотря на то, что история клинического применения оральных контрацептивов насчитывает около 50 лет, в этой группе препаратов, как ни в какой другой, наблюдается значительный прогресс, что и требует постоянного внимания к новым фармакологическим разработкам и изучения их действия на клеточный метаболизм [1]. Если влиянию комбинированных оральных контрацептивов на липидный спектр крови посвящено большое количество исследований, то воп-

рос о функциональном состоянии системы ПОЛ-АОЗ остается открытым.

Целью данного исследования явилось изучение процессов системы ПОЛ-АОЗ у женщин, принимающих различные по виду гестагена низкодозированные КОК.

МЕТОДИКА

В исследование включили 82 женщины в возрасте от 17 до 28 лет, принимающие КОК третьего поколения (табл. 1). Первую группу составили 38 женщин, принимающих логест или фемоден (прогестаген – гестоден 0,075 мг). Вторая группа (44 женщины) – принимающие новинет либо регулон (прогестаген – дезогестрел 0,15 мг).

Гестоден – производное 19-нор-тестостерона, превосходит по силе и селективности действия не только природный гормон желтого тела прогестерон, но и современные синтетические гестагены. Быстро и полностью всасывается из ЖКТ (биодоступность около 100 %). При ежедневном приеме наблюдается накопление гестодена в сыворотке крови, при этом его средний уровень через 2 недели приблизительно в 4 раза выше, чем в начале приема препарата.

Дезогестрел является прогормоном. В печени и желудочно-кишечном тракте дезогестрел быстро и полностью превращается в активное производное – 3-кето-дезогестрел. Биологическая доступность дезогестрела составляет 76 %.

Анализ биохимических показателей проводился в венозной крови, взятой натощак из локтевой вены до начала приема препаратов, через 1, 3 и 6 месяцев после начала приема. Процесс перекисидации липидов оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), используя общепринятые методики [5, 6]. Параллельно спектрофотометрическими методами определяли общую антиокис-

лительную активность (АОА) на модели желточных липопротеидов [9], а также активность супероксиддисмутазы (СОД) [14]. Флюориметрическими методами определяли содержание ретинола, α-токоферола [12], окисленного и восстановленного глутатионов [13]. С помощью наборов Био-Lachema-Тест для общих липидов, наборов фирмы BioSystems для определения общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП регистрировали содержание вышеперечисленных липидных фракций. Величины ЛПНП и ЛПОНП получены расчетным путем [8]. Измерения проводили на спектрофлюориметре Shimadzu RF-5000, спектрофотометре СФ-56, биохимическом анализаторе БТС-330.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 6.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1 группе (принимающие логест и фемоден) нами было отмечено достоверное увеличение содержания ДК от начала приема к концу 3 месяца в 1,4 раза, а к концу 6 месяца – в 1,3 раза ($p > 0,05$).

Содержание МДА от начала приема к концу первого месяца достоверно понижалось в 1,3 раза, а к концу 6 месяца в 1,7 раза (рис. 1).

Антиокислительная активность крови у женщин этой группы достоверно не изменялась со временем приема препарата, но при этом регистрировалось достоверное снижение активности СОД к концу 3 месяца (от 1,62 до 1,49 у.е.) и нормализация ее через 6 месяцев.

Исследования содержания восстановленного глутатиона показали достоверное снижение его уровня в 1,3 раза к концу 6 месяца, при этом уровень окисленного глутатиона не изменялся. Можно предположить, что снижение концентрации восстановленного глутатиона на фоне базального уровня окисленных форм связаны с

Таблица 1

Состав используемых контрацептивов

Название препарата	Доза этинилэстрадиола, мг	Название и доза прогестагена, мг
Фемоден (Германия)	0,03 (низкодозированный)	Гестоден 0,075
Логест (Германия)	0,02 (микродозированный)	Гестоден 0,075
Новинет (Венгрия)	0,02 (микродозированный)	Дезогестрел 0,15
Регулон (Венгрия)	0,03 (низкодозированный)	Дезогестрел 0,15

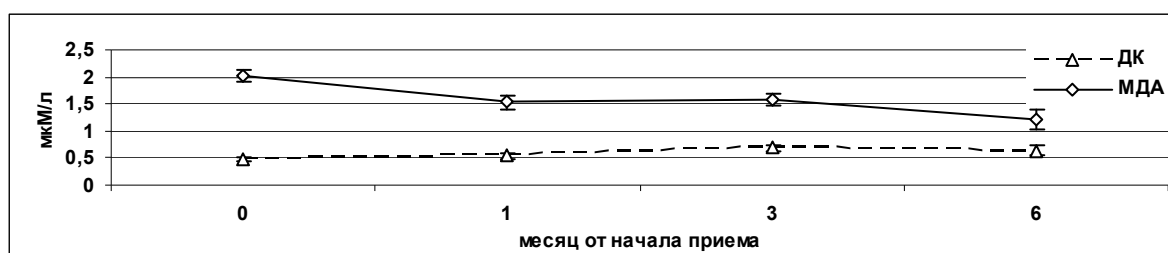


Рис. 1. Показатели ДК и МДА в динамике в 1 группе.

нарушением его регенерации из-за снижения активности глутатионредуктазы. Содержание ретинола от начала приема к концу первого месяца увеличилось на 13 %, затем к концу 3 месяца понизилось практически до начальной концентрации, а к концу 6 месяца приема составило 79 % от исходной величины. Содержание α -токоферола повышалось от 0 к концу 1 месяца в 1,3 раза, а к концу 6 месяца составило 92 % от начальной концентрации ($p > 0,05$). Результаты, представленные на рисунке 2, отражают достоверные изменения показателей системы АОЗ.

Концентрация общего холестерина увеличилась на 10 % после 6 месяцев приема. Содержание триглицеридов уменьшилось на 31 % за тот же период. Не отмечено достоверных изменений количества ЛПВП; содержание ЛПНП достоверно возрастало в 1,2 раза после трех месяцев приема. Содержание ЛПОНП достоверно понизилось в 1,4 раза за месяц приема препаратов.

Во 2 группе женщин (принимающие новинет или регулон) через месяц после начала приема содержание ДК достоверно увеличилось в 1,4 раза, а к концу 3 месяца понизилось до первоначальных значений.

Содержание МДА от начала приема к концу 6 месяца достоверно понизилось на 24 % (рис. 3).

Величина АОА в этой группе снизилась от начала приема к концу первого месяца на 25 %, а к концу 6 месяца еще на 7 %.

Достоверных изменений уровня восстановленного и окисленного глутатиона не наблюдалось, что нами рассматривается как положительный момент, т.к. система глутатиона является одной из важнейших в антиоксидантной защите, и применение новинета и регулона не нарушает ее стабильности.

Количество ретинола в течение трех месяцев приема оставалось стабильным, затем понижалось к концу 6 месяца в 1,3 раза. Содержание α -токоферола от начала приема к концу 6 месяца снизилось на 7 % ($p > 0,05$) (рис. 4).

Достоверных различий в содержании общего холестерина и холестеринсодержащих фракций липопротеидов не выявлено.

Возможно, данные факты говорят о том, что гестоден в большей степени, чем дезогестрел, подавляет факторы антиоксидантной защиты организма на начальном этапе перекисидации. Это косвенно подтверждается возрастанием расхода ретинола и α -токоферола в наблюдаемые сроки. При анализе полученных результатов установлено, что реакция глутатион-дисульфидной системы в 1 и 2 группах имеет разнонап-

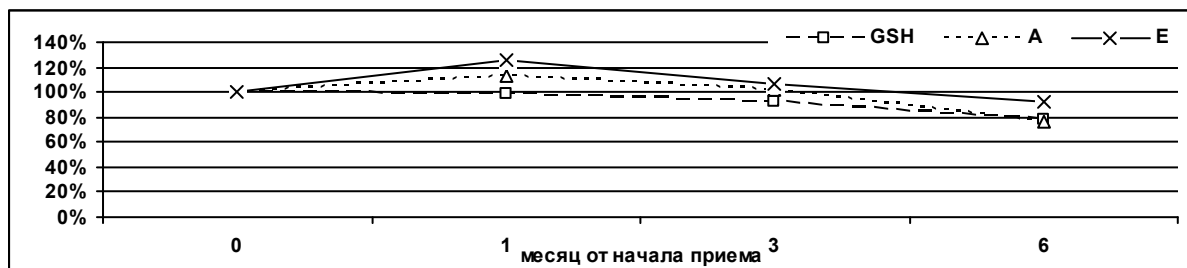


Рис. 2. Некоторые показатели системы АОЗ в динамике в 1 группе.

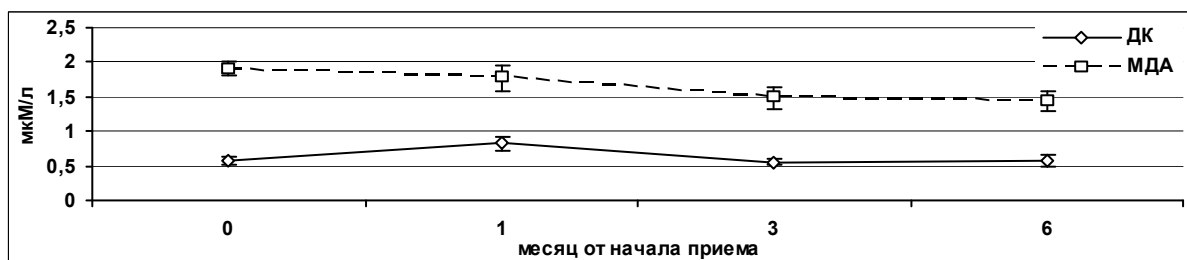


Рис. 3. Показатели ДК и МДА в динамике во 2 группе.

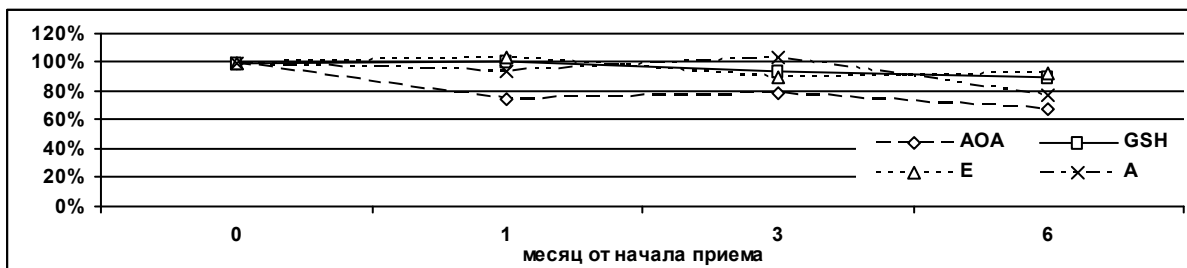


Рис. 4. Некоторые показатели системы АОЗ в динамике во 2 группе.

равленный характер. При сравнении редокс-коэффициента (отношение окисленного глутатиона к восстановленному) установлено, что в первой группе он был выше в 1,3 раза, чем во второй к концу наблюдения. Это свидетельствует в пользу более жесткого воздействия гестодена и менее возмущающего действия дезогестрела на систему антиоксидантной защиты. В пользу этого положения говорит и тот факт, что при приеме логеста и фемодена отмечалось незначительное увеличение «плохих» фракций холестерина и уменьшение «хороших».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования позволяют заключить, что активность системы ПОЛ-АОЗ носит фазный характер и зависит от вида гестагенного компонента. При использовании гормональных препаратов, содержащих в качестве гестагенного составляющего гестоден, активация пероксидации наблюдается на протяжении всего срока исследования (6 месяцев). При этом в антиокислительной защите страдает в основном глутатионовая система. Препараты, содержащие дезогестрел, вызывают другой характер напряжения системы ПОЛ-АОЗ. Достигнув максимального значения через месяц после начала приема, оно снижается уже к концу третьего месяца. Возможно, при назначении КОК, содержащих гестоден, целесообразно в первый месяц приема гормональных контрацептивов применять дополнительную антиоксидантную терапию в виде препаратов глутатиона и комплексы витаминов, содержащих ретинол и α -токоферол, что может предотвратить гиперактивацию процессов пероксидации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арзамасцев А.П. Контрацептивные средства: прогресс продолжается / А.П. Арзамасцев, Н.О. Садчикова // Гинекология. — 2001. — Т. 3, № 5. — С. 160–166.
2. Бурлев В.А. Значение определения спектра липидов крови для прогноза побочных реакций в процессе контрацепции / В.А. Бурлев, В.Н. Прилепская, А.А. Кузмин // Акушерство и гинекология. — 1997. — № 6. — С. 54.
3. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. — М., 1972.
4. Волчегорский И.А. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма / И.А. Волчегорский, И.И. Долгушин, О.Л. Колесников. — Челябинск, 2000.
5. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 33–36.
6. Гаврилов В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопр. мед. химии. — 1987. — № 1. — С. 118–122.
7. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова. — М., 2001.
8. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В.С. Камышников. — Минск, 2000. — С. 162.
9. Клебанов Г.И. Оценка АОА плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин // Лаб. дело. — 1988. — № 5. — С. 59–60.
10. Никитин С.В. Несколько слов в пользу дезогестрела, или к вопросу об идеальном комбинированном оральном контрацептиве / С.В. Никитин // Проблемы репродукции. — 2003. — № 6. — С. 53–57.
11. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь и др. — М., 2006.
12. Черняускене Р.Ч. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р.Ч. Черняускене, З.З. Варшкявичене, П.С. Грибаускас // Лаб. дело. — 1984. — № 6. — С. 362–365.
13. Hissin H.Y. Fluometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues / H.Y. Hissin, R. Hilf // Anal. Biochem. — 1976. — Vol. 74, N 1. — P. 214–226.
14. Misra H.P. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase / H.P. Misra, I. Fridovich // J. Biol. Chem. — 1972. — Vol. 247. — P. 3170–3175.