

© С. В. Бегова

Дагестанский научный центр РАМН,
г. Махачкала.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АНТИОКСИДАНТА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ «ХОФИТОЛ» НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНУЮ ЗАЩИТУ СЫВОРОТКИ КРОВИ У МНОГОРОЖАВШИХ С ГЕСТОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С ЖДА

УДК : 618.3-008.6-055.28-085:615.32/36

■ Проведено исследование антиоксидантной активности сыворотки крови и перекисного окисления липидов у много-рожавших женщин с гестозом и железо-дефицитной анемией на фоне применения препарата растительного происхождения «Хофитол». Показано, что на фоне применения препарата «Хофитол» имело место снижение малонового диальдегида на 21,1 % по сравнению с контрольной группой. Отмечено также повышение уровня каталазы — $0,03 \pm 0,002 \text{ H}_2\text{O}_2/\text{мл}$. Суммарная антиоксидантная активность на фоне проводимой терапии увеличилась на 6,5 % и составила $87,4 \pm 3,2 \%$, по-видимому, за счет повышения содержания витаминов С и Е. Уровень витамина С в сыворотке крови беременных из основной группы повысился на 41,3 % ($0,46 \pm 0,06 \text{ мг}/100 \text{ мл}$), токоферола — на 31,6 % ($1,7 \pm 0,12/100 \text{ мл}$). Сделан вывод о том, что гестоз и анемия при много-кратных родах взаимоотягощают течение гестации и значительно ухудшают ее исход как для матери, так и для плода; препараты растительного происхождения, такие, как «Хофитол», могут быть эффективной формой первичной и вторичной профилактики таких осложнений гестации у много-рожавших женщин, как гестоз и ЖДА.

■ **Ключевые слова:** гестоз; железодефицитная анемия; многократные роды; перекисное окисление липидов; антиоксидантная активность.

Проблема гестоза остается одной из актуальнейших в акушерстве, что связано с его частотой, которая не имеет тенденции к снижению. Гестоз занимает 2–3 место в структуре причин материнской смертности. Его актуальность определена несколькими факторами, которые оказывают значимое влияние на результативность деятельности родовспомогательных учреждений и внедрение новых технологий. Этими факторами являются высокий процент атипичных и тяжелых форм гестоза; влияние данной патологии на уровень материнской и перинатальной смертности. Патогенез гестоза до сих пор неясен, и по этой причине нет четких подходов к терапии этой патологии.

Одной из важнейших задач современного акушерства является изучение патогенетических механизмов гестоза во взаимосвязи с экстрагенитальными заболеваниями [10].

В частности, нарушение микроциркуляции, сопровождающееся развитием тканевой гипоксии и метаболическими сдвигами при гестозе, усугубляется при сочетании последнего с анемией [3, 6, 12].

Центральным звеном патогенеза многих патологических процессов, в том числе и акушерских, является расстройство окислительно-восстановительных процессов, вследствие чего нарушается снабжение тканей кислородом. В связи с этим важны наиболее полные представления о метаболической симптоматике кислороддефицитных состояний различного происхождения, а также поиски путей коррекции нарушений энергетического и пластического метаболизма [4, 8].

Одним из факторов повреждения структурно-функциональных свойств клеточных мембран является нарушение в системе ПОЛ–АОС, проявляющейся антиоксидантной недостаточностью, чрезмерным усилением ПОЛ. В результате активации ПОЛ и накопления свободных радикалов происходит нарушение структурно-функциональной целостности клеточных мембран, освобождение лизосомальных ферментов, что, в конечном счете, приводит к патологическим процессам в клетке и организме в целом [4, 7].

В настоящее время можно утверждать, что реакция клеточных мембран на повреждение, механизмы альтерации в основном расшифрованы. В конечном счете все они обусловлены свободно-радикальной агрессией и процессами перекисного окисления липидов и белков — важнейших компонентов клеточной стенки [3, 5, 7].

Активатором перекисного окисления служат свободнорадикальные формы кислорода. Субстратом ПОЛ служат по-

линенасыщенные жирные кислоты. Диеновые конъюгаты, являющиеся первичным продуктом перекисного окисления, увеличивают полярность гидрофобных углеводородных хвостов жирных кислот, которые образуют липидный биослой мембраны.

Участки углеводородных хвостов, полярность которых возросла, вытесняются из толщи мембраны клетки к ее поверхности, что облегчает процесс самообновления мембраны клетки и влияет на ее проницаемость и ионный транспорт [5, 8, 11, 12]. Это так называемый физиологический процесс регуляции клеточной активности. При избыточном появлении свободнорадикальных форм кислорода самоускоряющееся ПОЛ приводит к полному разрушению ненасыщенных липидов, нарушению структуры и функции белков и других молекул и, как следствие, к гибели клетки [4, 5, 9].

Одним из главных способов неспецифической защиты жизнеспособности органов и тканей является активность антиоксидантных систем, обеспечивающих устойчивость живых клеток к свободнорадикальному повреждению [3, 12].

Исследования последних лет подтвердили, что у женщин с гестозом напряженность оксидантного стресса, регистрируемая по динамике плазменного уровня общей оксидантной активности, концентрации перекисных липидов и малонового диальдегида, прогрессивно нарастает к концу третьего триместра беременности [3, 5, 6, 7].

Аналогичная ситуация наблюдается и при ЖДА. У беременных с ЖДА повышается уровень МДА, снижается уровень восстановленного глутатиона, существенно возрастает уровень метаболитов. В итоге снижается суммарный потенциал антиоксидантной системы защиты за счет уменьшения восстановленного глутатиона и активности глутатион-пероксидазы в сыворотке крови.

Современный человек, со всем набором известных и неизвестных заболеваний, — продукт цивилизации, которая оторвала его от природы, радикально изменила режим его дня и рацион питания. Напряженность работы частично компенсируется внутренними биоритмами. А вот недостаток натуральной, разнообразной пищи приводит к дезадаптации и многим заболеваниям. Характер питания может оказать значительное воздействие как на состояние нейрогуморальной регуляции, так и на метаболические процессы, происходящие в организме больного.

В последние годы внимание исследователей привлекает проблема нерационального питания и влияния его на частоту осложнений гестации, так называемых алиментарнозависимых

состояний, к которым можно отнести и гестоз, и ЖДА.

В нашем предыдущем исследовании [2] было показано, что при несбалансированном по основным питательным веществам (белкам, жирам и углеводам) питании частота развития гестоза достигает 36,6%.

Особую тревогу вызывает выявленный у 89 % беременных женщин глубокий дефицит большинства витаминов, в том числе антиоксидантного ряда — С (83,3 % от нормы), Е (65,4 % от нормы), А (90 % от необходимого количества), а также малое содержание в рационах беременных женщин эссенциального микроэлемента — селена, являющегося одним из важнейших компонентов системы антиоксидантной защиты организма.

Последствия несбалансированного питания усугубляются, если беременная пренебрегает законами профилактики с ранних сроков беременности. Фармакологические препараты при длительном их употреблении вызывают массу побочных эффектов, способствующих ухудшению прогноза заболевания [9].

Применение фармакологических препаратов способствует устранению симптомов заболевания, но не первопричины. Фармакологические препараты при длительном их употреблении вызывают массу побочных эффектов, способствующих ухудшению прогноза заболевания.

Специалисты по здоровому образу жизни пришли к выводу, что одним из лучших и быстрых путей решения этой сложной задачи является применение БАД и, прежде всего, нутрицевтиков [1, 9].

Нутрицевтики — эссенциальные нутриенты — это природные ингредиенты пищи, такие как витамины или их близкие предшественники (например, бета-каротин); полиненасыщенные жирные кислоты типа омега-3; минеральные вещества и микроэлементы; отдельные аминокислоты; моно- и дисахариды; пищевые волокна.

В последнее время возрастает интерес к травяным формулам, и не только с позиций конкретного человека, но и с точки зрения профилактической медицины вообще. Для устранения побочных эффектов медикаментозного лечения, для восстановления нарушенного внутреннего равновесия организма целебные вещества растительного происхождения не имеют себе равных.

Оздоровительные формулы стимулируют процессы саморегуляции, восстанавливают и питают поврежденные системы организма. Замечательный принцип профилактики позволяет не просто поддерживать нужный уровень здоровья. Профилактика увеличивает продол-

жительность жизни, повышает ее качество, дает новые шансы и перспективы.

С помощью растительных продуктов, обладающих антирадикальной активностью, можно стабилизировать метаболизм, вывести из организма свободные радикалы и восстановить антиоксидантную защиту организма.

В практике традиционно используется заместительный подход с применением комплекса антиоксидантных витаминов — А, С, Е, дополняющих действие друг друга в неспецифической защите клеточных мембран от свободнорадикального повреждения.

В качестве антиоксиданта применяли препарат «Хофитол» («Rosa, Phito Pharma», Франция, регистрац. удостоверение П № 013320/02-2002 от 11.02.2002 г.).

«Хофитол» — активный мембраностабилизатор, обладает системным действием, с преимущественным прямым влиянием на печень и почки; воздействует на жировой обмен (уменьшает синтез холестерина гепатоцитами, увеличивает холерез, нормализует внутриклеточный обмен фосфолипидов, снижает индекс атерогенности). По данным Гуляева В. Г. (2003), «Хофитол увеличивает образование сульфгидрильных групп, следовательно, приводит к увеличению синтеза белков, снижает образование конечных продуктов азотистого обмена, обладая антикатаболическим действием». Благодаря системному действию хофитола на организм он успешно применяется для лечения различных патологических состояний в акушерской практике.

Основной субъединицей «Хофитола» является вытяжка из водного экстракта свежих листьев артишока. В его состав также входят кафеолихиновые кислоты, флавоноиды, секвитерпенлактон, инулин, ферменты цинараз, витамины группы В, А, С, Е, железо, фосфор и марганец.

Цель исследования

Изучение влияния препарата растительного происхождения «Хофитол», обладающего антиоксидантной активностью на процессы перекисного окисления липидов и состояние системы антиоксидантной защиты организма у многоплодных беременных с гестозом в сочетании с ЖДА.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели были обследованы 136 многоплодных беременных с гестозом и ЖДА. Основную группу составили 86 беременных, у которых комплексная терапия гестоза и ЖДА дополнялась назначением препарата «Хофитол». В контрольную группу вошли 50 беременных, получавших комплексную

терапию гестоза и ЖДА с учетом нозологии без применения препарата «Хофитол». Средний возраст беременных составил $29,2 \pm 1,2$ года. Всем обследованным женщинам предстояли 4-е роды.

Все обследованные женщины относились к группе с низким социальным уровнем жизни. Гестоз средней степени тяжести в сочетании с ЖДА тяжелой степени наблюдался у 22 беременных, в сочетании с ЖДА средней степени — у 45, на фоне ЖДА легкой степени — у 69 обследованных.

Срок возникновения гестоза составил в среднем 28–32 недели беременности. У 48 беременных гестоз наблюдался и при предыдущих беременностях. ЖДА вне настоящей беременности отмечалась у 36 обследованных.

Степень тяжести гестоза оценивалась по шкале GOEK в дополнении Омарова С.-М. А. с учетом длительности гестоза, тяжести фоновых заболеваний, резистентности к проводимой терапии в установленные сроки, а также степени функциональных нарушений фетоплацентарного кровотока по данным доплерометрии.

Степень тяжести анемии оценивали по классификации ВОЗ (1993 г.)

Рекомендованный режим дозирования: по 2 таблетки трижды в сутки в течение 3–4 недель до зачатия в программе прекоцепционной подготовки; в такой же дозировке в течение 2–3 недель в I, II, III триместрах беременности — для профилактики гестоза. При уже развившейся картине гестоза использование препарата начинали с внутривенного капельного введения в средней дозе 5–20 мл на растворе глюкозы 5–10% в течение 5–15 дней (в зависимости от степени тяжести гестоза), с последующим переходом на пероральный прием 6–9 таблеток в сутки в течение 3–4 недель.

Исследование процессов перекисного окисления липидов и АОО включало в себя:

- определение малонового диальдегида в сыворотке крови по методике Андреевой. Л. И. (1988), которая основана на реакции между МДА и тиобарбитуровой кислотой с образованием окрашенного триметинового комплекса;
- определение содержания диеновых конъюгатов (ДК) по УФ-спектру поглощения раствора липидов на спектрофотометре СФ-26 фирмы «ЛОМО» (Санкт-Петербург);
- оценка суммарной антиоксидантной активности по степени торможения биологическим материалом перекисного экзогенного субстрата (линолевой кислоты) за час инкубации по методике Демчук М. Л. (1990);

- определение активности каталазы по Королук М. А. (1988). Метод основан на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена окрашенный в желтый цвет стойкий комплекс;
- определение активности антиоксидантной защиты определяли по содержанию аскорбиновой кислоты и витамина Е титрованием в кислой среде 0,001 РН раствором дихлорфенолинфенола без предварительного охлаждения белка.

Математическую обработку полученных данных проводили на ЭВМ типа «Intel Pentium IV» с использованием таблиц программы EXCEL 2000 фирмы «Microsoft». Достоверность связи оценивалась по критерию кси-квадрат. Для оценки достоверности различий между частотами изучаемых признаков у больных вычислялся критерий Стьюдента (t) с использованием арксинус-преобразования Фишера и с учетом поправки на непрерывность к сравниваемым долям.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что у многорожавших женщин, страдающих гестозом в сочетании с ЖДА, наблюдалась значительная активация процессов перекисного окисления липидов, которую мы наблюдали по накоплению малонового диальдегида в сыворотке крови. Уровень МДА в обследованных группах составил $10,29 \pm 2,7$ нмоль/мл, каталазная активность была равна $0,041 \pm 0,006$ нмоль H_2O_2 /мл. По-видимому, снижение уровня активности каталазы свидетельствует о недостаточности ферментативного звена антиоксидантной системы вследствие срыва компенсаторных возможностей организма на фоне гестоза и ЖДА. Это коррелирует с активацией процессов свободнорадикального окисления, выявленными нами по содержанию малонового диальдегида.

Обнаруженное нами повышение уровня МДА при гестозе и ЖДА у многорожавших пациенток может рассматриваться как проявление компенсаторной реакции. Большинство исследователей оценивает уровень МДА как нормативный показатель процесса деструкции липидов, разрушения цитоплазматических мембран, неферментативного окисления полиненасыщенных жирных кислот [2, 5, 7].

Суммарная антиоксидантная активность была снижена и составляла $81,4 \pm 1,03$ %. Содержание витамина С в сыворотке крови составило $0,34 \pm 0,002$ мг/%, витамина Е — $1,23 \pm 0,2$ мг/100мл. Витамин Е по механизму

действия относится к «ловушкам» свободных радикалов, или к истинным антиоксидантам, которые разрушают свободные радикалы и обрывают рост цепей.

Антиоксидантное действие витамина С проявляется восстановлением окисленного альфа-токоферола и уменьшением образования свободных радикалов во время работы миелопероксидазы. Содержание аскорбиновой кислоты в биологических жидкостях резко снижается при состояниях, для которых характерны активация перекисного окисления липидов и увеличение свободных ионов железа [6]. Глубокий дефицит витаминов С и Е в сыворотке крови является следствием несбалансированного питания обследованных женщин и низким социальным уровнем жизни, исключающим качественную поливитаминную и минеральную «подкормку» в течение всей беременности [2, 9].

На фоне применения препарата «Хофитол» имело место снижение малонового диальдегида на 21,1 % по сравнению с контрольной группой. Отмечено также повышение уровня каталазы — $0,03 \pm 0,002$ H_2O_2 /мл. Суммарная антиоксидантная активность на фоне проводимой терапии увеличилась на 6,5 % и составила $87,4 \pm 3,2$ %, по-видимому, за счет повышения содержания витаминов С и Е. Уровень витамина С в сыворотке крови беременных из основной группы повысился на 41,3 % ($0,46 \pm 0,06$ мг/100 мл), токоферола — на 31,6 % ($1,7 \pm 0,12$ /100 мл).

Как указывалось ранее, при исследовании крови у больных с гестозом и ЖДА мы выявили активацию процессов свободнорадикального окисления. Поэтому показателем эффективности проводимой терапии было снижение продуктов перекисного окисления липидов, повышение содержания витаминов С и Е, обладающих антирадикальной активностью (таблица 1).

Полученные данные свидетельствуют о стабилизирующем влиянии препарата с антиоксидантной активностью на систему антиоксидантной защиты организма многорожавших беременных с гестозом в сочетании с ЖДА.

Нормализующее действие витаминов Е, А, С на систему антиоксидантной защиты обусловлено универсальностью точек приложения действия антиоксидантов, т. е. клеточных мембран, а также свободно циркулирующих иммунокомпетентных клеток.

Использование нутрицевтика позволяет достаточно легко и быстро ликвидировать дефицит эссенциальных пищевых веществ, индивидуализировать питание в зависимости от потребностей и физиологического состояния

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов и суммарной антиоксидантной активности в сыворотке крови на фоне применения препарата «Хофитол»

Показатели	Контрольная группа n=50	Основная группа n=86
МДА (нмоль/мл)	10,29±2,7	8,5±2,4
Каталаза (H ₂ O ₂ /мл)	0,041±0,006	0,03±0,002
САА (%)	81,4±1,03	87,4±3,2
Витамин С (мг/%)	0,34±0,02	0,46±0,06
Витамин Е (мг/100мл)	1,23±0,06	1,7±0,12

(беременность, лактация); повысить за счет усиления элементов ферментной защиты клетки неспецифическую резистентность организма к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды.

Выводы

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Гестоз и анемия при многократных родах взаимоотношают течение гестации и значительно ухудшают ее исход как для матери, так и для плода.
2. В патогенезе гестоза и анемии много общего, в частности имеет место активация процессов перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной активности сыворотки крови.
3. Препараты растительного происхождения, такие, как «Хофитол», могут быть эффективной формой первичной и вторичной профилактики таких осложнений гестации у многоплодных женщин, как гестоз и ЖДА.

7. Показатели оксидантного и антиоксидантного статуса у беременных с гестозом / Аккер Л. В. [и др.] // Акуш. и гин. — 2000. — № 2. — С. 19–20.
8. Савельева Г. М. Патогенетическое обоснование терапии и профилактики гестозов // Вестник акушера и гинеколога. — 1998. — № 2. — С. 21–26.
9. Тутельян В. А., Суханов Б. П. Биологически активные добавки в питании человека (оценка безопасности, характеристика, применение в профилактической и клинической медицине). — Томск: НТЛ, 1999. — 296 с.
10. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Трида-Х, 1999. — 816 с.
11. Madasi R., Benian A., Uzun H. Lipid peroxidation and antioxidants in preeclampsia // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 1999. — Vol. 85. — P. 205–208.
12. Wang Y., Walsh S. W. Antioxidant activities and in RNA expression of superoxide dismutase catalogue in normal and preeclampsia placentas // Soc. Gynecol. — 1999. — Vol. 2. — P. 129–137.

Статья представлена В. В. Абрамченко,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

Литература

1. Арчаков А. И., Ипатова О. М., Прозоровская Н. Н. Питание и здоровье: биологически активные добавки к пище. — М., 1996.
2. Далгатова С. В. Фактическое питание женщин Дагестана, влияние на течение гестации, состояние плода и новорожденного 1-го года жизни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
3. Коломийцева А. Г., Черненко Т. С. Липиды сыворотки и мембраны эритроцитов у беременных с поздним гестозом // Акуш. и гин. — 1986. — № 4. — С. 22–26.
4. Кулаков В. И., Мурашко Л. Е., Бурлев В. А. Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестозов // Акуш. и гин. — 1995. — № 5. — С. 3–5.
5. Куц И. Б. Структурные нарушения эритроцитарных мембран и способ их коррекции у беременных с гестозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1988.
6. Омаров Н. С.-М. Лактационная функция у родильниц с гестозом и железодефицитной анемией: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — Махачкала, 2000.

THE PEROXID LIPIDES PROCESSES
AND THE SYSTEM OF ANTIOXIDANT PROTECTION
OF BLOOD SERUM OF WOMEN WHO GIVE BIRTH
MANY TIMES AND WHO ARE SUFFERING FROM GESTOS
IN COMBINATION WITH IRON-DEFICIT ANEMIA
ON THE BACKGROUND OF TAKING ANTIOXIDANT
«CHOFITOL» OF VEGETATION ORIGIN

Begova S. V.

■ **Summary:** We have examined antioxidant activity blood serum and peroxid lipids of women who give birth many times, who are suffering from gestos in combination with iron-deficit anemia on the background of taking antioxidant chofitol of vegetation origin. On the background of taking antioxidant chofitol we observed fall of malat dialdegid on 21,1% in comparison with the control group. We have also observed rise of catalasa level — 0,03±0,002 H₂O₂/ml. The total antioxidant activity on the background of the conducted therapy lose to 6,5% making 87,4±3,2% probably, as a result

of rise of vitamins C and E levels. Vitamin C level in blood serum of women from the main group who give birth many times rose to 41,3% ($0,46 \pm 0,06$ mg/ml) Vitamin E level to 31,6% ($1,7 \pm 12/100$ ml).

Thus, taking the above mentioned into account, we concluded that gestos and anemia while giving birth many times, aggravate the process of gestation and significantly change for the worse its results for both mother and fetus; preparations of vegetation origin such as chofitol may be efficient form for the first and second preventions of such complications of gestation as gestos and iron-deficit anemia of women who give birth many times.

■ **Key words:** gestos; iron-deficit anemia; women who give birth many times; peroxid lipids; antioxidant activity.

■ **Адреса авторов для переписки**

Бегова Снежана Валерьевна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ДГМА, к. м. н., врач высшей категории.
НПЦ Перинатальной медицины и репродуктологии ДНЦ РАМН.
367000, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1
E-mail: snegi70@mail.ru

Begova Snegana Valerievna — assistant the department of midwifery and gynecology of the refreshing courses and gynecology department of Dagestan medical academy, candidate of medicine sciences, the highest category doctor. 367000, Makhachkala, Lenina sq., 1
E-mail: snegi70@mail.ru