

**Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина, М.А. Даренская, Л.В. Сутурина, Л.М. Лазарева,
Л.В. Натяганова, Е.С. Шаульская**

СИСТЕМА ПОЛ – АОЗ ПРИ ПРИЕМЕ ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН (Иркутск)

Проведенные исследования позволили установить влияние низкодозированных контрацептивов на изменение показателей системы ПОЛ – АОЗ в зависимости от длительности приема препаратов.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, токоферол, ретинол, контрацептивы

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN WOMEN AT THE USE OF ORAL CONTRACEPTIVES

**L.I. Kolesnikova, L.A. Grebenkina, M.A. Darenskaya, L.V. Suturina, L.M. Lazareva,
L.V. Natyaganova, E.S. Shaulskaya**

Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk

The article presents the results of study of influence of low-dose contraceptives on the change of indices of lipid peroxidation and antioxidant system depending on the duration of contraceptives intake.

Key words: lipid peroxidation, tocopherol, retinol, contraceptives

Несмотря на то, что история клинического применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) насчитывает около 50 лет, в этой группе препаратов, как ни в какой другой, наблюдается значительный прогресс, что требует постоянного внимания к новым фармакологическим разработкам и их действию на клеточный метаболизм [6, 15, 16].

Влиянию комбинированных оральных контрацептивов на липидный спектр крови посвящено большое количество исследований [7, 8]. Так, выявлено, что прогестины подавляют синтез триглицеридов в гепатоцитах и клетках тонкой кишки. Повышая активность липопротеинлипазы, прогестины 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 прогестинных на ЛПВП обусловлена степенью андрогенной активности стероидов. В литературе, однако, имеются данные о том, что гистогенные 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)) [1, 8].

До сих пор не получено однозначного ответа относительно про- или антиоксидантного эффекта эстрогенов и прогестинных [5, 9]. Получены данные относительно влияния заместительной гормональной терапии на параметры процесса липопероксидации в период постменопаузы. Ряд авторов отмечали протективный эффект оральных контрацептивов [13, 14], тогда как другие не пока-

зали значительных изменений [15]. Установлено значительное увеличение перекисей липидов и снижение жирорастворимых витаминов у женщин, использующих подкожные имплантанты левоноргестрела или депо-медрокси-прогестерона ацетата [10, 16]. Отмечено усиление липоперекисных процессов, концентрации меди и изменение показателей антиоксидантной защиты у женщин 40–48 лет [11]. Имеется незначительное количество работ относительно изучения параметров процесса липопероксидации у женщин репродуктивного возраста [5, 12].

Целью данного исследования явилось изучение некоторых показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ – АОЗ) у женщин 18–45 лет, принимающих низкодозированные КОК.

МЕТОДИКА

Проведено проспективное наблюдательное 12-месячное исследование у 307 молодых женщин (средний возраст – $21,89 \pm 3,07$ лет) (категория 1 (Медицинские критерии допустимости применения средств контрацепции, 2009)). Основанием назначения КОК данным женщинам была необходимость подбора надежного средства контрацепции. Типы используемых КОК были разные: 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 150 мкг дезогестрела, 20 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена; 30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела 30 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена, 30 мкг ЭО и 2 мг диеногеста; 30 мкг ЭО и 3 мг дроспиренона и 35 мкг ЭЭ и 2 мг ципротерона ацетата. Исследование соответствовало этическим стандартам комитетов по биомедицинской этике, разработанными в соответствии с Хельсинской декларацией с поправками от 2000 г. и «Правилами клинической практики в РФ» от 1993 г. Исследование проводи-

лось до начала приема контрацептивов, через 1, 3 и 6 месяцев использования.

Материалом исследования служили сыворотка крови и гемолизаты. Забор крови проводили из локтевой вены в соответствии с общепринятыми требованиями. Содержание диеновых конъюгат (ДК) измеряли по методу И.А. Волчегорского (1989). Уровень ТБК-активных продуктов ПОЛ (ТБК-АП) определяли флуориметрически по методу В.Б. Гаврилова с соавт. (1987). Общую антиокислительную активность (АОА) крови по методу Г.И. Клебанова с соавт. (1988), уровень α -токоферола и ретинола по методу Р.Ч. Черняускене с соавт. (1984). Измерения проводили на спектрофлуорофотометре «Shimadzu RF-1501» (Япония), спектрофотометре «Shimadzu RF-1650» (Япония).

При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовались методы математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 (Stat-Soft Inc., США) (правообладатель лицензии – УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как можно видеть из результатов, представленных в таблице 1, значения продуктов липопероксидации в группах женщин, использующих КОК, статистически значимо отличались от показателей до начала приема.

Так, уровень первичных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгат – значимо увеличивался на протяжении 3 месяцев: в 1,39 раза в первый месяц ($p = 0,0000$), в 1,49 раза – в третий ($p = 0,0000$). При этом наблюдалось значимое снижение данного биохимического показателя через полгода от начала приема – в 1,36 раза ($p = 0,0000$), что, несомненно, может иметь благоприятное значение. Усиление окислительного стресса при использовании оральных контрацептивов отмечается в ряде исследований

[9, 12]. Прооксидантный эффект эстрогенов может быть частично объяснен их метаболизмом до катехол-эстрогенов, которые легко окисляются до побочных продуктов, являющихся, в свою очередь, мощными окислителями – продуцентами активных форм кислорода [12]. Тем не менее, превалирование прооксидантных явлений наблюдается также и у здоровых женщин в течение двух фаз менструального цикла: во время созревания фолликула яичника (эстроген-фаза) и последующей фазы возможной имплантации (прогестин-фаза) [3]. Как эстрогены, так и прогестины стимулируют производство клеточной энергии и, соответственно, могут нарушать окислительно-восстановительный баланс организма, причем основной вклад в процесс активации окислительного стресса на протяжении всего цикла вносят соединения с изолированными двойными связями, к концу цикла – диеновые конъюгаты [4]. При оценке конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ отмечалась обратная тенденция, что выражалось в статистически значимом уменьшении их содержания в 1,12 раз ($p = 0,0140$) (1-й месяц), в 1,22 раза (3-й месяц) ($p = 0,0000$) и в 1,29 раза ($p = 0,0000$) (6-й месяц). О более выраженном снижении уровня данного показателя свидетельствуют значимые различия его значений в 6-й месяц приема оральных контрацептивов по отношению к первому в 1,15 раз ($p = 0,0436$). В данном случае можно говорить об ограничении накопления токсичных продуктов липопероксидации и, предположительно, активации антиоксидантных факторов защиты на первоначальном этапе ПОЛ. Нашими данными мы подтверждаем исследования относительно благоприятного воздействия КОК на метаболические процессы [13].

Параметры антиоксидантного статуса также претерпевали ряд изменений (табл. 2).

Нами было выявлено незначительное снижение уровня общей антиокислительной активности с 13,29 (до начала приема) до 11,58 усл. ед. (в 1-й месяц приема) ($p = 0,0058$). Причем далее в течение

Таблица 1
Динамика изменений содержания показателей ПОЛ у женщин, принимающих КОК в зависимости от длительности приема препаратов

Показатели	До начала приема		1 месяц приема		3 месяца приема		6 месяцев приема		Т-критерий
	n	(M ± σ)	n	(M ± σ)	n	(M ± σ)	n	(M ± σ)	
ДК, мкмоль/л	299	1,23 ± 0,57	127	1,71 ± 0,53	134	1,83 ± 0,62	76	1,67 ± 0,53	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	301	1,77 ± 0,70	126	1,58 ± 0,73	133	1,45 ± 0,71	69	1,37 ± 0,58	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_5 < 0,05$

Примечание: p_1 – статистически значимые различия между показателями групп женщин, не принимающих КОК и через месяц приема препаратов; p_2 – статистически значимые различия между показателями групп женщин, не принимающих КОК и через 3 месяца приема препаратов; p_3 – статистически значимые различия между показателями групп женщин, не принимающих КОК и через 6 месяцев приема препаратов; p_4 – статистически значимые различия между показателями групп женщин 1-го и 3-го месяцев приема препаратов; p_5 – статистически значимые различия между показателями групп женщин 1-го и 6-го месяцев приема препаратов; p_6 – статистически значимые различия между показателями групп женщин 3-го и 6-го месяцев приема препаратов.

Таблица 2

Динамика изменений содержания показателей системы АОЗ у женщин, принимающих КОК в зависимости от длительности приема препаратов

Показатели	До начала приема		1 месяц приема		3 месяца приема		6 месяцев приема		Т-критерий
	n	(M ± σ)	n	(M ± σ)	n	(M ± σ)	n	(M ± σ)	
Общая АОА, усл. ед.	301	13,29 ± 6,09	125	11,58 ± 4,95	132	11,59 ± 5,23	68	11,05 ± 4,76	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,01$
α-токоферол, мкмоль/л	298	8,43 ± 2,80	161	9,26 ± 3,11	136	8,53 ± 2,88	69	8,46 ± 3,37	$p_1 < 0,01$ $p_4 < 0,05$
Ретинол, мкмоль/л	301	1,62 ± 0,50	162	1,74 ± 0,70	136	2,03 ± 0,54	69	1,66 ± 0,60	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_4 < 0,001$ $p_6 < 0,001$

Примечание: p_1 – статистически значимые различия между показателями групп женщин, не принимающих КОК и через месяц приема препаратов; p_2 – статистически значимые различия между показателями групп женщин, не принимающих КОК и через 3 месяца приема препаратов; p_3 – статистически значимые различия между показателями групп женщин, не принимающих КОК и через 6 месяцев приема препаратов; p_4 – статистически значимые различия между показателями групп женщин 1-го и 3-го месяцев приема препаратов; p_5 – статистически значимые различия между показателями групп женщин 1-го и 6-го месяцев приема препаратов; p_6 – статистически значимые различия между показателями групп женщин 3-го и 6-го месяцев приема препаратов.

ние 6 месяцев средние значения исследуемого показателя оставались неизменными, на уровне 1-го месяца. Данные различия, скорей всего, связаны с адаптационно-компенсаторными процессами в период активного приема препаратов, содержащих низкодозированные КОК. При рассмотрении компонентов системы АОЗ в группах обследованных нами было установлено статистически значимое увеличение жирорастворимых витаминов – α-токоферола и ретинола – относительно данных до начала приема КОК. Наибольшие значения α-токоферола были установлены через месяц после приема препарата ($p = 0,0341$), при этом в 3-м месяце отмечалось незначительное снижение данного показателя по отношению к 1-му месяцу ($p = 0,0364$). Известно, что α-токоферол относится к низкомолекулярным соединениям, которые нейтрализуют или препятствуют генерации активных форм кислорода. Кроме того, данный антиоксидант влияет на различные звенья репродуктивной системы, и, несомненно, снижение его концентрации обладает патогенетической значимостью в развитии различных патологических состояний [2, 3]. В данном случае использование оральных контрацептивов не оказывает существенного влияния на данный показатель.

Более выраженные изменения нами были получены в отношении ретинола, средний уровень которого постепенно увеличивался, достигая максимума в 3-й месяц приема КОК (на 25 % выше значений до приема ($p = 0,0000$) и на 17 % выше относительно 1-го месяца ($p = 0,00008$)). К шестому месяцу использования оральных контрацептивов относительно третьего наблюдалось снижение данного жирорастворимого антиоксиданта – на 18 % ($p = 0,0000$). Ретинол в настоящее время принято считать не только антиоксидантом прямого действия (ответственным, совместно с токоферолом, за «гашение» перекисных радикалов), но и фактором, оказывающим антиокислительный опосредованный эффект через гормональную

регуляцию системного метаболизма и функционирование многих органов и систем организма [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования позволяют заключить, что применение низкодозированных КОК сопровождается определенными изменениями показателей системы ПОЛ – АОЗ. Так, в первые три месяца приема отмечается рост первичных продуктов ПОЛ, что, однако, не способствует накоплению токсичных ТБК-активных продуктов. При этом повышение активности липопероксидации на первоначальных стадиях сопровождается увеличением активности компонентов системы АОЗ – α-токоферола и ретинола – при незначительном снижении общей АОА крови. В то же время необходимо отметить снижение активности системы ПОЛ – АОЗ через полгода приема оральных контрацептивов. Таким образом, динамика изученных биохимических показателей у женщин молодого репродуктивного возраста свидетельствует о безопасности и метаболической нейтральности современных низкодозированных гормональных контрацептивов. При этом при назначении КОК целесообразно через полгода приема гормональных контрацептивов применять дополнительную антиоксидантную терапию в виде препаратов, содержащих ретинол и α-токоферол, что может предотвратить возможную активацию процессов пероксидации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлев В.А., Прилепская В.Н., Кузмин А.А. Значение определения спектра липидов крови для прогноза побочных реакций в процессе контрацепции // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 6. – С. 54.
2. Закономерности изменений показателей процесса пероксидации липидов у практически здоровых в различные периоды становления репродуктивной системы / М.А. Даренская [и др.] //

Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 1 (47). — С. 119–122.

3. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. — Новосибирск: Наука, 2011. — 115 с.

4. Окислительный стресс при диффузной мастопатии в различные фазы менструального цикла / Л.И. Колесникова [и др.] // Ж. акушерства и женских болезней. — 2007. — Т. LVI, № 4. — С. 41–45.

5. Особенности процессов перекисидации липидов и антиоксидантной защиты в динамике приема низкодозированных оральных контрацептивов / Л.В. Натяганова [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 3. — С. 217–220.

6. Тарасова М.А. Использование половых стероидных гормонов и их аналогов с контрацептивной и лечебными целями // Ж. акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. 59, № 1. — С. 36–44.

7. A 1-year randomized study to evaluate the effects of dose reduction in oral contraceptives on lipids and carbohydrate metabolism: 20 µg ethinyl estradiol combined with 100 µg levonorgestrel / S.O. Skouby [et al.] // Contraception. — 2005. — Vol. 71, Iss. 2. — P. 111–117.

8. Arjuman A., Pandey H., Chandra N.C. Effect of a combination oral contraceptive (desogestrel + ethinyl estradiol) on the expression of low-density lipoprotein receptor and its transcription factor (SREBP2) in placental trophoblast cells // Contraception. — 2011. — Vol. 84. — P. 160–168.

9. Fincoa A., Belcarob G., Cesaroneb M.R. Assessment of the activity of an oral contraceptive on the levels of oxidative stress and changes in oxidative

stress after co-treatment with two different types of physiological modulators with antioxidant action // Contraception. — 2011. — Vol. 84, Iss. 4. — P. 418–422.

10. Benefits of vitamin E supplementation to Norplant users — *in vitro* and *in vivo* studies / S.B. Subakir [et al.] // Toxicology. — 2000. — Vol. 148. — P. 173–178.

11. Effect of different contraceptive methods on the oxidative stress status in women aged 40–48 years from the ELAN study in the province of Liege, Belgium / S.V. Pincemail [et al.] // Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 22. — P. 2335–2343.

12. Effects of oral contraception with ethinylestradiol and drospirenone on oxidative stress in women 18–35 years old / D. De Groote [et al.] // Contraception. — 2009. — Vol. 80, Iss. 2. — P. 187–193.

13. Estrogen replacement therapy in combination with continuous intrauterine progestin administration reduces the amount of circulating oxidized LDL in postmenopausal women: dependence on the dose of progestin / M. Ahotupa [et al.] // Ann. Med. — 2004. — Vol. 36. — P. 278–284.

14. Influence of hormone replacement therapy on blood antioxidant enzymes in menopausal women / T.C. [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2006. — Vol. 369. — P. 73–77.

15. No antioxidant effect of combined HRT on LDL oxidizability and oxidative stress biomarkers in treated post-menopausal women / B.F. [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. — 2002. — Vol. 21. — P. 333–338.

16. Oxidative stress, lipid profile and liver functions in average Egyptian long term depo medroxy progesterone acetate (DMPA) users / L.M. Faddah [et al.] // Molecules. — 2005. — Vol. 10. — P. 1145–1152.

Сведения об авторах

Колесникова Любовь Ильинична — член.-корр. РАМН, профессор, директор УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Гребенкина Людмила Анатольевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Даренская Марина Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-76-36, 20-73-67; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Сутурин Лариса Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Лазарева Людмила Михайловна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Натяганова Лариса Викторовна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Шаульская Елена Станиславовна — аспирант, лаборатория физиологии и патологии эндокринной системы УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)