

УДК 616.155.194.8:618.3-085.27

## ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА НА ПРОЦЕСС ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Л.В. Ловцова, ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Ловцова Любовь Валерьевна – e-mail: farmnnov@mail.ru

Цель исследования: изучение влияния препаратов железа на процесс перекисного окисления липидов в крови и ротовой жидкости беременных с железодефицитной анемией. Материал и методы: сыворотка крови и ротовая жидкость 121 беременной до и через 30 суток терапии препаратами «Железа сульфат+кислота аскорбиновая» или железа (III) гидроксид полимальтозат. Активность процесса перекисного окисления липидов изучали с помощью методов биохемилюминесценции и спектрофотометрии. Результаты: через 30 суток терапии препаратом «Железа сульфат+кислота аскорбиновая» оказывает интенсифицирующее действие на процесс перекисного окисления липидов в ротовой жидкости и ингибирующее действие – в крови. Препарат железа (III) гидроксид полимальтозат интенсифицирует указанный процесс как в крови, так и в ротовой жидкости.

**Ключевые слова:** препараты железа, перекисное окисление липидов.

The aim of research: to study the effects of iron containing remedies on lipid peroxidation in blood and saliva in pregnant with iron deficiency anemia. Materials and methods: blood serum and saliva of 121 pregnant taken before and after 30 days of treatment with «Ferrous sulfate+ascorbic acid» or iron (III) hydroxide polymaltose complex. Activity of lipid peroxidation was estimated by biochemiluminescence and spectrophotometry. Results: after 30 days of treatment with «Ferrous sulfate+ascorbic acid» lipid peroxidation was intensified in saliva but inhibited in blood. Iron (III) hydroxide polymaltose complex intensified lipid peroxidation both in blood serum and saliva.

**Key words:** iron containing remedies, lipid peroxidation.

### Введение

Проблема дефицита железа актуальна не только в связи с ее широким распространением в популяции, но и вследствие органной патологии, развивающейся на фоне железодефицитного состояния. Это обусловлено тем, что железо, являясь составной частью различных ферментов, обеспечивает окислительное фосфорилирование, тканевое дыхание и все процессы жизнеобеспечения тканей [1].

Железодефицитная анемия (ЖДА), развивающаяся на фоне дефицита железа в период беременности, является причиной серьезных осложнений, таких как: гипотрофия и гипоксия плода, гестоз, невынашивание беременности, гипоплазия и отслойка плаценты с кровотечением, слабость родовой деятельности, гнойно-септические осложнения в послеродовом периоде, гипогалактия [2].

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по лечению и профилактике ЖДА все беременные и кормящие женщины в первые 6 месяцев лактации должны получать препараты железа [3].

При этом необходимо учитывать, что применение препаратов железа сопровождается развитием побочных реакций, возникновение которых зависит как от самого препарата

(двух- или трехвалентного железа), так и от его дозы [4]. В частности, свободное, нехелатное железо вследствие его каталитического действия в реакции окисления  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$  способствует образованию активных форм кислорода и активирует процесс свободнорадикального окисления (СРО) [5].

Вместе с тем, влияние препаратов железа на процесс свободнорадикального окисления в различных биологических субстратах до настоящего времени остается малоизученным.

**Цель исследования:** изучение влияния препаратов двух- и трехвалентного железа на процесс перекисного окисления липидов в крови и ротовой жидкости беременных с железодефицитной анемией.

### Материал и методы

Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии в соответствии с планом НИР ГОУ ВПО НижГМА (№ государственной регистрации 208.009.01) с использованием клинических баз МУ «Спасская ЦРБ» Спасского района Нижегородской области и женской консультации № 3 г. Нижнего Новгорода.

Обследовано 449 беременных, из них в исследование включена 121, в том числе 71 – на базе МУ «Спасская ЦРБ»

Спасского района Нижегородской области и 50 – на базе женской консультации № 3 г. Нижнего Новгорода. Критерии включения пациентов в исследование: беременность 12–36 недель; анемия железодефицитная легкой степени (уровень гемоглобина 100–120 г/л; количество эритроцитов менее  $4,2 \cdot 10^{12}/л$ ; гипохромия эритроцитов; цветовой показатель ниже 0,85; уровень сывороточного железа ниже 12 мкмоль/л) [6]. Критерии исключения: сопутствующие заболевания (онкологические, эндокринные, системные, а также заболевания почек и сердечно-сосудистой системы, хронические инфекции, острая кровопотеря, гемолитическая анемия, наличие признаков активного воспалительного процесса, гестозы).

После общеклинического обследования и изучения гематологических показателей (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, морфологические особенности эритроцитов, цветовой показатель, уровень сывороточного железа) беременные с ЖДА методом случайной выборки распределены на группы.

Средний возраст пациентов первой группы составил  $26,31 \pm 1,89$  года, второй –  $25,26 \pm 1,77$  года, третьей –  $29,20 \pm 2,80$  года, четвертой –  $27,24 \pm 1,64$  года. Статистически значимых различий по возрасту между обследованными в указанных группах не выявлено.

Беременным первой и третьей групп назначали препарат двухвалентного железа «Железа сульфат+кислота аскорбиновая» по 1 таблетке 2 раза в сутки (что соответствует 200 мг  $Fe^{2+}$ ), в течение 30 суток (36 и 25 человек соответственно). Беременным второй и четвертой групп назначали препарат трехвалентного железа – железа (III) гидроксид полимальтозат по 1 таблетке 2 раза в сутки (что соответствует 200 мг  $Fe^{3+}$ ), в течение 30 суток (35 и 25 человек соответственно).

Активность процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) изучали с помощью метода индуцированной биохимиллюминесценции [7]. Для регистрации индуцированной хемиллюминесценции использовали биохемиллюминетр БХЛ–07 (НИИ «Биоавтоматика», г. Нижний Новгород), сопряженный с компьютером IBM PC/AT в диалоговом режиме. Результат распечатывали в унифицированной форме в виде хемиллюминограммы с расчетом показателя  $I_{max}/S$ , прямо пропорционального активности антиоксидантной системы (АОС), где  $I_{max}$  – максимальная интенсивность свечения,  $S$  – светосумма хемиллюминесценции за 30 секунд [8]. Интенсивность процесса ПОЛ оценивали по содержанию молекулярных продуктов (диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, оснований Шиффа (ОШ)) методом спектрофотометрии на спектрофотометрах APEL PD 303 (Япония) и СФ 46 (Санкт Петербург) [8].

Исследование биохимических показателей проводили до начала лечения (I обследование) и через 30 суток (II обследование) терапии указанными препаратами железа. Объектом исследования в первой и второй группах являлась сыворотка крови, в третьей и четвертой группах – ротовая жидкость.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием лицензионного статистического пакета STADIA 7.0/prof (№ копии 1434) и оценкой уровня значимости различий между двумя выборками с помощью параметрических и непараметрических критериев. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя

арифметическая,  $m$  – стандартная ошибка средней арифметической.

### Результаты и их обсуждение

Препарат «Железа сульфат+кислота аскорбиновая» через 30 суток терапии в крови беременных с железодефицитной анемией обуславливает снижение активности АОС, о чем свидетельствует уменьшение показателя  $I_{max}/S$  относительно исходного уровня на 25,00% ( $P < 0,001$ ). При этом изучаемый препарат двухвалентного железа вызывает снижение содержания ДК по сравнению с результатами первого обследования на 37,91% ( $P < 0,001$ ). Содержание ТК на фоне препарата «Железа сульфат+кислота аскорбиновая» уменьшается относительно результатов первого обследования на 3,70% ( $P < 0,001$ ). Кроме того, через 30 суток приема указанного препарата железа выявлено снижение концентрации ОШ по сравнению с результатами фонового обследования на 38,12% ( $P < 0,01$ ) (таблица 1).

**ТАБЛИЦА 1.**

*Динамика показателей перекисного окисления липидов в крови беременных с железодефицитной анемией ( $M \pm m$ )*

Показатель, этап исследования	Группы пациентов	
	1-я	2-я
Показатель $I_{max}/S$		
I обследование	$0,12 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$
II обследование	$0,09 \pm 0,01$ $P_1 < 0,001$	$0,12 \pm 0,01$ $P_1 < 0,01; P_{2-1} < 0,001$
<b>Содержание диеновых конъюгатов, отн. ед.</b>		
I обследование	$38,88 \pm 5,44$	$34,15 \pm 4,19$
II обследование	$24,14 \pm 4,53$ $P_1 < 0,001$	$52,90 \pm 4,94$ $P_1; 2-1 < 0,001$
<b>Содержание триеновых конъюгатов, отн. ед.</b>		
I обследование	$0,27 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,05$
II обследование	$0,26 \pm 0,03$ $P_1 < 0,001$	$0,25 \pm 0,05$ $P_1 < 0,05$
<b>Содержание оснований Шиффа, отн. ед.</b>		
I обследование	$40,22 \pm 4,20$	$39,03 \pm 3,79$
II обследование	$24,89 \pm 3,98$ $P_1 < 0,01$	$35,13 \pm 3,44$ $P_1 < 0,001; P_{2-1} < 0,01$

**Примечания:** 1-я группа – пациенты, принимавшие препарат «Железа сульфат+кислота аскорбиновая»; 2-я – препарат железа (III) гидроксид полимальтозат;  $I_{max}/S$  – отношение максимальной интенсивности свечения к светосумме хемиллюминесценции;  $P_1$  – уровень значимости различий по сравнению с результатами I обследования;  $P_{2-1}$  – между изменениями показателя во второй-первой группах пациентов.

Полученные результаты свидетельствуют о снижении интенсивности процесса ПОЛ в сыворотке крови обследованной категории пациентов через 30 суток терапии препаратом «Железа сульфат+кислота аскорбиновая» при одновременном снижении активности антиоксидантной системы, что согласуется с данными литературы [9].

В ротовой жидкости беременных с железодефицитной анемией препарат «Железа сульфат+кислота аскорбиновая» через 30 суток терапии обуславливает тенденцию к увеличению относительно исходного уровня показателя  $I_{max}/S$ , то есть – к повышению активности АОС. При этом регистрируется небольшое снижение содержания ДК относительно результатов фонового обследования. Через 30 суток терапии указанным препаратом двухвалентного железа выявлено также увеличение содержания ТК в ротовой жидкости на 28,57% ( $P < 0,05$  относительно результатов

первого обследования;  $P < 0,001$  по сравнению с препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат). Концентрация ОШ в ротовой жидкости на фоне препарата «Железа сульфат+кислота аскорбиновая» при этом несколько увеличивается по сравнению с результатами первого обследования (таблица 2).

**ТАБЛИЦА 2.**  
**Динамика показателей перекисного окисления липидов в ротовой жидкости беременных с железодефицитной анемией ( $M \pm m$ )**

Показатель, этап исследования	Группы пациентов	
	3-я	4-я
<b>Показатель <math>I_{\max}/S</math></b>		
I обследование	0,09±0,004	0,10±0,01
II обследование	0,10±0,01	0,09±0,01 $P_{4-3} < 0,05$
<b>Содержание диеновых конъюгатов, отн. ед.</b>		
I обследование	0,15±0,003	0,15±0,004
II обследование	0,146±0,003	0,16±0,005 $P_1 < 0,05$ ; $P_{4-3} < 0,01$
<b>Содержание триеновых конъюгатов, отн. ед.</b>		
I обследование	0,07±0,005	0,07±0,005
II обследование	0,09±0,007 $P_1 < 0,05$ ; $P_{3-4} < 0,001$	0,065±0,004
<b>Содержание оснований Шиффа, отн. ед.</b>		
I обследование	10,05±0,73	12,64±1,28
II обследование	11,55±1,00	11,01±1,19

**Примечания:** 1-я группа – пациенты, принимавшие препарат «Железа сульфат+кислота аскорбиновая»; 2-я – препарат железа (III) гидроксид полимальтозат;  $I_{\max}/S$  - отношение максимальной интенсивности свечения к светосумме хемилюминесценции;  $P_1$  – уровень значимости различий по сравнению с результатами I обследования;  $P_{3-4}$ ;  $P_{4-3}$  – между изменениями показателя в соответствующих группах пациентов.

Выявленные изменения свидетельствуют об интенсификации процесса ПОЛ в ротовой жидкости пациентов через 30 суток лечения препаратом «Железа сульфат+кислота аскорбиновая» и его развитии до стадии накопления вторичных молекулярных продуктов липопероксидации. Обращает на себя внимание, что, хотя изменения активности антиоксидантной системы и являются при этом незначительными, все же тенденция к ее повышению может рассматриваться как проявление компенсаторных механизмов антиоксидантной защиты организма.

Таким образом, через 30 суток терапии препаратом «Железа сульфат+кислота аскорбиновая» процесс ПОЛ интенсифицируется «локально» в ротовой полости, тогда как в крови обследованной категории больных не происходит увеличения содержания продуктов перекисного метаболизма. Различия в динамике показателей СРО в различных биологических субстратах, в том числе в слюне и плазме, при различных патологических состояниях показаны также в работах Лукаша А.И. с соавт. и Чемоданова В.В. с соавт. [10, 11]. Это, по-видимому, связано с тем, что каждый биологический субстрат обладает определенной буферной емкостью про- и антиоксидантной систем [12].

Кроме того, известно, что при некоторых заболеваниях в смешанной слюне и десневой жидкости увеличивается уровень прооксиданта – свободного железа [13]. По-видимому, в процессе лечения препаратами железа также имеет место накопление ионов железа, являющихся

катализатором свободнорадикальных реакций, в различных органах и субстратах, в том числе в ротовой жидкости.

Кумуляция может быть обусловлена особенностями метаболизма железа, которое после всасывания в кровь не только поступает в костный мозг и используется в процессе гемопоэза, но и депонируется в виде ферритина и гемосидерина, первый из которых обнаруживается практически во всех клетках и представляет собой легкодоступный резерв железа, который по мере необходимости используется в железозависимых реакциях (металлоферменты, продукция ИЛ-2) или для синтеза железосодержащих соединений (гемоглобин, миоглобин) [14].

В крови буферная емкость про- и антиоксидантной систем достаточно большая [12], в связи с чем прооксидация, индуцируемая ионами двухвалентного железа на ранних этапах их применения [15], по-видимому, компенсируется увеличением активности антиоксидантной системы. В ротовой жидкости, для которой характерна небольшая (по сравнению с сывороткой крови) емкость прооксидантной системы вследствие меньшего количества субстрата для СРО [8], по-видимому, и активность антиоксидантной системы меньше таковой в плазме. В связи с этим накопление ионов железа в процессе ферротерапии способствует интенсификации процесса ПОЛ, прежде всего, в ротовой жидкости.

Препарат железа (III) гидроксид полимальтозат в крови беременных с железодефицитной анемией через 30 суток применения приводит к повышению активности АОС, о чем свидетельствует увеличение показателя  $I_{\max}/S$  на 9,09% ( $P < 0,01$  по сравнению с результатами первого обследования;  $P < 0,001$  по сравнению с группой препарата «Железа сульфат+кислота аскорбиновая»). При этом отмечается повышение содержания ДК в сыворотке крови беременных на 54,90% ( $P < 0,001$  относительно исходной величины и группы препарата двухвалентного железа). Содержание ТК при этом уменьшается на 10,71% ( $P < 0,05$ ). Концентрация ОШ на фоне приема препарата железа (III) гидроксид полимальтозат также снижается по сравнению с результатами первого обследования на 9,99% ( $P < 0,001$ ), хотя и менее значительно, чем в группе препарата «Железа сульфат+кислота аскорбиновая» ( $P < 0,01$ ) (таблица 1).

Выявленные изменения свидетельствуют об интенсификации процесса ПОЛ в сыворотке крови пациентов через 30 суток лечения препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат до стадии накопления первичных продуктов липопероксидации при одновременном повышении активности антиоксидантной системы.

В ротовой жидкости беременных с железодефицитной анемией препарат железа (III) гидроксид полимальтозат через 30 суток терапии обуславливает снижение активности антиоксидантной системы или, соответственно, показателя  $I_{\max}/S$ , которое хотя и не является статистически значимым относительно исходной величины, вместе с тем, отличается от противоположной динамики аналогичного показателя в группе пациентов, применявших препарат «Железа сульфат+кислота аскорбиновая» ( $P < 0,05$ ). Содержание ДК при этом увеличивается относительно результатов фонового обследования на 6,67% ( $P < 0,05$ ) и группы препарата «Железа сульфат+кислота аскорбиновая» ( $P < 0,01$ ). При этом отмечается тенденция к снижению содержания ТК и

ОШ в ротовой жидкости беременных по сравнению с исходным уровнем (таблица 2).

Представленные данные свидетельствуют об интенсификации процесса ПОЛ в ротовой жидкости пациентов через 30 суток лечения препаратом трехвалентного железа и его развитии до стадии накопления первичных молекулярных продуктов перекисного метаболизма. При этом интенсифицирующее действие препарата железа (III) гидроксид полимальтозат на процесс ПОЛ в ротовой жидкости, по-видимому, настолько незначительное, о чем свидетельствует увеличение содержания диеновых конъюгатов лишь на 6,67%, что это не вызывает повышения активности антиоксидантной системы.

Таким образом, через 30 суток применения препарат железа (III) гидроксид полимальтозат интенсифицирует процесс ПОЛ и в ротовой жидкости, и в крови беременных с железодефицитной анемией. Причем в двух исследованных субстратах процесс ПОЛ протекает на начальных стадиях, вместе с тем, в крови – более интенсивно, о чем свидетельствует более существенное по сравнению с ротовой жидкостью увеличение содержания диеновых конъюгатов (на 54,90%). Более значительное увеличение интенсивности процесса ПОЛ в крови обследованной категории больных, по-видимому, связано с более высокой концентрацией ионов трехвалентного железа в указанном биологическом объекте к 30-м суткам терапии.

#### Заключение

Изучаемые препараты двух- и трехвалентного железа оказывают различное влияние на процесс ПОЛ в сыворотке крови и ротовой жидкости беременных с железодефицитной анемией. Препарат двухвалентного железа («Железа сульфат+кислота аскорбиновая») через 30 суток терапии интенсифицирует процесс ПОЛ «локально» в ротовой полости, тогда как в крови проявляется его ингибирующее действие на указанный процесс. Препарат трехвалентного железа (железа (III) гидроксид полимальтозат) через 30 суток применения интенсифицирует процесс ПОЛ как в крови, так и в ротовой жидкости до стадии накопления первичных продуктов липопероксидации, причем в крови указанный процесс протекает более интенсивно.

Полученные результаты подтверждают необходимость проведения биохимической оценки метаболического ста-

туса больного, в частности, состояния про- и антиоксидантной систем как перед назначением препаратов железа, так и в процессе их применения.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Sherstein S., Killip M.D., Bennett J.M., Chambers M.D. Iron Deficiency Anemia. *American Family Physician*. 2007. № 75 (5). P. 671-678.
2. Блошанский Ю.М., Geisser P., Хасабов Н.Н. Анемия беременных. *Гинекология*. 2006. № 8 (2). С. 47-50.
3. Лечение железодефицитной анемии. Международные рекомендации. *Клиническая фармакология и терапия*. 2001. № 1. С. 40-41.
4. *Клиническая фармакология: Национальное руководство*. Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепихина, В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 976 с.
5. Dimitrov J.D., Vassilev T.L., Andre S. et al. Functional variability of antibodies upon oxidative processes. *Autoimmun Rev*. 2008. № 7 (7). P. 574-578.
6. Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия. М.: Ньюдиамед, 2005. 76 с.
7. Кузьмина Е.Н., Нелюбин А.С., Щенникова М.К. Применение индуцированной ХЛ для оценок свободнорадикальных реакций в биологических субстратах. В кн.: *Биохимия и биофизика микробиологов*. Горький. 1983. С. 41-48.
8. Конторщикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии. Н. Новгород. 2000. 24 с.
9. Дворецкий Л.И., Заспа Е.А. Состояние процессов свободнорадикального перекисного окисления у больных железодефицитной анемией на фоне лечения препаратом Сорбифер Дурулес. *РМЖ*. 2008. № 16 (17). С. 1116-1119.
10. Лукаш А.И., Заика В.Г., Милютина Н.П., Кучеренко А.О. Интенсивность свободнорадикальных процессов и активность антиоксидантных ферментов в слюне и плазме крови людей при эмоциональном напряжении. *Российский журнал. Вопросы медицинской химии*. 1999. № 45 (6). С. 507.
11. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е., Егорова Е.Ю. Особенности метаболических сдвигов в крови и слюне у детей с гастродуоденальными заболеваниями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2006. № 3. С. 42-45.
12. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). *Физиологические и клиничко-биохимические аспекты*. СПб.: Медицинская пресса, 2006. 400 с.
13. Петрович Ю.А., Подорожная Р.П., Генесина Т.И. Железо в жидкости полости рта при гингивитах. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1996. № 3. С. 22-24.
14. Соколова М.Ю., Петрова С.Б. Железодефицитная анемия у беременных и ее лечение. Гино-тардиферрон. *Вопросы гинекологии, акушерства, перинатологии*. 2003. № 2 (4). С. 71-74.
15. Айвазян Г.Г. Влияние комбинированного применения препаратов железа с антиоксидантами на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови экспериментальных животных. Автореф. дис... канд. мед. наук. Саранск. 2009. 20 с.