

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАНТНОГО СТРЕСУ В ОРГАНІЗМІ ВАГІТНИХ ІЗ ДИФУЗНИМ ТОКСИЧНИМ ЗОБОМ

О.С. Паєнок, М.О. Костів, А.В. Паєнок, Б.В. Задорожна

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова:

дифузний токсичний зоб, вагітність, пологи, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантна система захисту.

Клінічна та експериментальна патологія Т.18, №1 (67). С.89-95.

DOI:10.24061/1727-4338.XVIII.1.67.2019.212

E-mail: alex.payenok@gmail.com

Мета роботи - вивчити вплив антиоксидантної терапії на рівень продуктів пероксидації ліпідів та антиоксидантної системи захисту у вагітних із дифузним токсичним зобом.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження стали 65 вагітних жінок із дифузним токсичним зобом легкого та 64 - середнього ступеня важкості, що отримували загальноприйнятну терапію та поєднання останньої із антиоксидантною. Групу контролю укомплектували з 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Досліджували початкові та кінцеві продукти пероксидації ліпідів, а також ферменти антиоксидантної системи захисту у групах залежно від отриманої схеми лікування.

Результати. Під час застосування антиоксидантної терапії при комплексному лікуванні вагітних із дифузним токсичним зобом стан пероксидації ліпідів піддається вірогідній нормалізації при легких формах тиреотоксикозу, а при середніх спостерігається їх вирівнювання до аналогічних показників групи вагітних із легким ступенем до початку лікування.

Висновок. Застосування комплексної антиоксидантної терапії є одним із патогенетичних принципів корекції фетоплацентарної недостатності у вагітних при дифузних токсичних зобах.

Ключевые слова:

диффузный токсический зоб, беременность, роды, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты.

Клиническая и экспериментальная патология Т.18, №1 (67). С.89-95.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА В ОРГАНИЗМЕ БЕРЕМЕННЫХ С ДИФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

А.С. Паєнок, М.А. Костив, А.В. Паєнок, Б.В. Задорожная

Цель работы - изучить влияние антиоксидантной терапии на уровень продуктов перекисного окисления липидов антиоксидантной системы защиты у беременных с диффузным токсическим зобом.

Материалы и методы. Объектом исследования стали 65 беременных женщин с диффузным токсическим зобом легкой и 64 - средней степени тяжести, получавших общепринятую терапию и сочетание последней с антиоксидантной. Группу контроля составили 30 женщин с физиологическим течением беременности. Исследовались начальные и конечные продукты ПОЛ, а также ферменты антиоксидантной системы защиты в группах в зависимости от лечения, которое проводилось.

Результаты. В результате применения антиоксидантной терапии при комплексном лечении беременных с диффузным токсическим зобом состояние перекисного окисления липидов подвергается достоверной нормализации при легких формах тиреотоксикоза, а при средних - наблюдается их выравнивание к аналогичным показателям группы беременных с легкой степенью до начала лечения.

Выводы. Применение комплексной антиоксидантной терапии является одним из патогенетических принципов коррекции фетоплацентарной недостаточности у беременных при диффузном токсическом зобе.

Key words:

diffuse toxic goiter, pregnancy, child birth, peroxidation oxidation of lipids, antioxidant defense system.

THE INFLUENCE OF COMPLEX ANTIOXIDANT THERAPY ON THE DYNAMICS OF CHANGES OF OXIDANT STRESS INDICES IN THE BODY OF PREGNANT WOMEN WITH DIFFUSE TOXIC GOITER

O.S. Payenok, M.O. Kostiv, A.V. Payenok, B.V. Zadorozhna

Objective of the article is to study the effect of antioxidant therapy on the level of lipids peroxidation products and antioxidant defense system in pregnant women with diffuse toxic goiter.

Material and methods. The subject of the study was 65 pregnant women with diffuse toxic goiter of mild degree and 64 with moderate degree of severity, receiving the common therapy and combining the latter with the antioxidant one. The control group

consisted of 30 women with physiological course of pregnancy. The initial and final products of lipid peroxidation as well as enzymes of the defense antioxidant system in the groups, were studied, depending on the received system of treatment.

Results. *While using the antioxidant therapy in the complex treatment of pregnant women with diffuse toxic goiter, the state of lipid peroxidation is likely to be normalized in mild forms of thyrotoxicosis and with moderate degree - the tendency to levelling similar indicators in the group of pregnant women with a mild degree before treatment is observed*

Conclusions. *The use of complex antioxidant therapy is one of the pathogenetic principles of correction of fetoplacental insufficiency in pregnant women with diffuse toxic goiter.*

Вступ

Проведені нами дослідження засвідчують, що одним із центральних механізмів розвитку тиреотоксикозів у вагітних є зниження функціональної активності антиоксидантної системи захисту (АОСЗ), внаслідок чого збільшується вміст перекисних сполук та виснаження АОСЗ як у організмі матері, так і плода. Принципи системності покладений в основу вільнорадикального окислення у тканинах. Антирадикальний інгібітор α -токоферол функціонує як безпосередній "утилізатор" радикалів, який здатний гальмувати перекисні механізми лише за умови достатньої кількості синергістів (аскорбату, біофлавінів, селену). Сам α -токоферол проявляє вказаний ефект частково [1]. Аскорбат, біофлавіни, селен є регенераторами α -токоферолу, тоді як рутин підтримує рівень аскорбату у тканинах. Глутатіон - основна проміжна ланка антирадикального ланцюга системи інгібування перекисного окислення ліпідів, що включає селенвмісну глутатіонпероксидазу (ГПО), яка інгібує вільнорадикальне окислення, елімінує гідроперекиси [2-4].

Селеноферменти відіграють значну роль в метаболізмі канцерогенів, контролі клітинного ділення, детоксикаційних процесах, індукції апоптозу [5].

З метою корекції внутрішньоутробної гіпоксії плода обґрунтованим є застосування цитофлавіну, що є важливим компонентом АОСЗ, має властивість гальмувати утворення супероксидного радикалу, нейтралізувати гідроксильні та перекисні радикали, підвищувати активність іншого компонента АОСЗ - цитозольної глутатіонпероксидази, яка акумулює більшу частину селентиреоцитів і є резервним фондом мікроелементу для забезпечення рівня активності йодтироніну, запобігаючи виникненню зобу [6].

З ростом важкості захворювання підвищується мікрров'язкість і гідрофільність ліпідного бішару клітин. Існує пряма залежність між порушенням у клітинних мембранах і активацією процесів ПОЛ [2, 7].

Підвищення інтенсивності ПОЛ на тлі зниження АОСЗ у вагітних із ДТЗ призводить до появи вільних радикалів, які проявляють деструктивну дію на ліпідний бішар мембран, внаслідок чого порушується їх структура і підвищується проникливість [8]. Враховуючи, що основним субстратом ПОЛ є фосфоліпіди клітинних мембран, екзогенне їх введення у комплексі з антиоксидантами сприяє нормалізації мікрров'язкості і гідрофобності клітинних мембран за рахунок нормалізації ліпідного складу крові і тканин [9, 10].

Однією з причин активації ПОЛ є порушення кисневого обміну, тому обґрунтованим є застосування у терапії вагітних із ДТЗ препаратів, які покращують утилізацію у тканинах вільнорадикального кисню, зокрема препарату з антиоксидантними властивостями цитофлавіну [8].

До складу ферментів дейодиназ, які контролюють конверсію тиреоїдних гормонів Т3 і Т4, входить селен, який є найпотужнішим синергістом α -токоферолу, тому його недостатність спричиняє негативний вплив на метаболізм тиронінів, особливо у жінок із тиреопатіями [11].

Антиоксидантні властивості селену досить ефективні при оксидантному стресі, оскільки він є імітатором глутатіонпероксидази. Селеніт натрію, особливо в комбінації з дисульфідним убихіноном і α -токоферолом, є головною антиоксидантною системою організму, що захищає його від мембранної патології при ішемії, гіпоксії, інтоксикації, дистрофії [5].

Для покращення процесів енергообміну в клітині, активації процесів АОСЗ та з метою зменшення утворення токсичних вільних радикалів, а також для зниження тканинної гіпоксії та токсинемії нейронів кори головного мозку вагітних жінок із тиреотоксикозом нами був призначений двотижневий курс комбінованого препарату цитофлавіну. До складу останнього входять: бурштинова кислота 0,3 грам, рибоксин 0,05 грам, нікотинамін 0,025 грам та рибофлавін мононуклеотид 0,005 грама. Цитофлавін призначався по 2 таблетки 2 рази на добу з інтервалом 8-10 годин. До комплексу лікування додавали селеніт натрію (цефасель) по 100 мкг на добу, який має імуномодельную дію, стимулює механізм відновлення ДНК, нормалізує роботу щитоподібної залози та є потужним антиоксидантом.

Бурштинова кислота - універсальний внутрішньоклітинний метаболіт, збільшує віддачу кисню тканинам і покращує тканинне дихання за рахунок посилення транспорту електронів в мітохондріях, відновлення протонного градієнта на їх мембранах і зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо [12].

Такий стимулюючий вплив призводить до накопичення НАДФ-Н та інших макроергічних з'єднань, які необхідні для синтезу та переносу в еритроцити основного антиоксиданта клітин - відновленого глутатіону, рівень якого нормалізують і компенсують низькомолекулярні антиоксиданти - убихінон і α -токоферол [13, 14].

Відновлення тіолдисульфідної рівноваги закономірно призводить до підвищення каталази та селенвмісної глутатіонпероксидази в еритроцитах, що безпосередньо впливає на метаболізм тиреоїдних гормонів. Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №1 (67)

редньо впливає на ліпідний, вуглеводний, білковий обмін, які мають вирішальне значення для підтримки гомеостазу організму в умовах гіпоксії [3, 11].

Цитофлавін містить особливу форму сукцинату натрію, що має здатність до проникнення через мембранні структури та утилізації.

Рибоксин, який входить до складу цитофлавіну, відноситься до анаболічних речовин і розглядається як ендogenous метаболіт - попередник АТФ.

В умовах гіпоксії рибоксин збільшує швидкість анаеробного гліколізу, покращує кровопостачання тканин за рахунок агрегації тромбоцитів.

Рибофлавін у складі флавінових коферментів мітохондрій регулює окисно-відновні реакції, підтримує тканинне дихання. Це водорозчинний антиоксидант, кофермент флавінового ензиму - глутатіонредуктази, що відновлює глутатіон.

Амідний метаболіт ніотинової кислоти - нікотинамід входить до складу НАД та НАДФ, забезпечуючи всі метаболічні процеси в організмі.

Відповідно до цього цитофлавін покращує оксигенацію, обмежує зони ішемічних та некротичних пошкоджень, стимулює репаративні процеси у тканинах після гіпоксії [15].

Мета роботи

Вивчити вплив антиоксидантної терапії на рівень продуктів пероксидації ліпідів та антиоксидантної системи захисту у вагітних із дифузним токсичним зобом.

Матеріали та методи дослідження

Для верифікації ефективності запропонованої нами схеми лікування обстежено 65 вагітних жінок із ДТЗ легкого ступеня та 64 - середнього ступеня важкості. Із загального числа вагітних у кожній групі методом сліпої рандомізації сформовано по 2 групи (по 20 вагітних): порівняння, до якої ввійшли вагітні, які отримували загальноприйнятну терапію із динамічним спостереженням ендокринологом один раз на три тижні, акушером (згідно з протоколом) із підбором тиреостатичного препарату (Тіамазолу в підтримуючій дозі 2,5-5 мг на добу) та основну, до якої ввійшли вагітні, які, окрім традиційного лікування, отримували запропонований нами комплекс антиоксидантної терапії.

Групу контролю сформували з 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Результати та їх обговорення

Як ми можемо бачити з даних таблиці 1 вірогідних відмінностей по всіх показниках основної групи та групи порівняння, у вагітних із ДТЗ легкого та середнього ступенів важкості до лікування виявлено не було ($p > 0,05$). На той час у міру наростання важкості ступеня ДТЗ початкові показники процесів ПОЛ-АОСЗ вірогідно відрізняються, що засвідчує про розвиток метаболічних порушень, які сприяють зниженню буферної ємності АОСЗ вагітної та призводять до нагромадження в організмі недоокислених продуктів - кетонів, альдегідів, перекисних сполучень, викликаючи розвиток важких енцефалопатій, є причиною порушення мікро-

Таблиця 1

Порівняльна характеристика стану оксидантного стресу ПОЛ-АОСЗ у крові жінок із фізіологічним перебігом вагітності та у досліджуваних групах при ДТЗ до початку лікування, $M \pm m$

Показник	Група вагітних						
	контрольна, n=30	із ДТЗ легкого ступеня			із ДТЗ середнього ступеня		
		загальна, n=65	порівняння, n=20	основна, n=20	загальна, n=64	порівняння, n=20	основна, n=20
МДА _{пл} , мкмоль/л	5,84±0,17	7,22±0,20 $p_k < 0,0$	7,06±0,33 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$	7,1±0,29 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$ $p_{пл} > 0,05$	8,05±0,20 $p_k < 0,05$ $p_{зл} < 0,05$	8,53±0,14 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$	8,53±0,38 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$ $p_{пл} > 0,05$
МДА _{ер} , мкмоль/мл	0,76±0,01	1,26±0,03 $p_k < 0,05$	1,24±0,05 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$	1,23±0,05 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$ $p_{пл} > 0,05$	1,66±0,04 $p_k < 0,05$ $p_{зл} < 0,05$	1,62±0,05 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$	1,68±0,07 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$ $p_{пл} > 0,05$
ДК _{ер} , мкмоль /10 ¹² ер	7,81±0,16	9,71±0,19 $p_k < 0,05$	9,45±0,32 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$	10,04±0,35 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$ $p_{пл} > 0,05$	10,74±0,39 $p_k < 0,05$ $p_{зл} < 0,05$	10,21±0,36 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$	10,92±0,72 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$ $p_{пл} > 0,05$
СОД _{пл} , у.о./мг білку	0,61±0,02	0,46±0,01 $p_k < 0,05$	0,46±0,02 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$	0,44±0,02 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$ $p_{пл} > 0,05$	0,23±0,02 $p_k < 0,05$ $p_{зл} < 0,05$	0,22±0,03 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$	0,29±0,05 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$ $p_{пл} > 0,05$
ГПО _{пл} , мк/моль НАДФ/ хв 1 г білку	4,612±0,16	3,97±0,08 $p_k < 0,05$	4,07±0,14 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$	3,69±0,14 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$ $p_{пл} > 0,05$	2,41±0,14 $p_k < 0,05$ $p_{зл} < 0,05$	2,09±0,14 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$	2,29±0,25 $p_k < 0,05$ $p_{зл} > 0,05$ $p_{пл} > 0,05$

Примітки:

p_k - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно контрольної групи вагітних;

$p_{зл}$ - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно загальної групи вагітних із легким ступенем ДТЗ;

$p_{пл}$ - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно групи порівняння вагітних із легким ступенем ДТЗ;

$p_{зс}$ - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно загальної групи вагітних із середнім ступенем ДТЗ;

$p_{плс}$ - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно групи порівняння вагітних із середнім ступенем ДТЗ.

циркуляції, гомеостазу, серцевої діяльності внаслідок судинної гіперреактивності (табл. 1).

Застосування цього комплексу у лікуванні вагітних із ДТЗ впродовж 14 днів разом із загальноприйнятною терапією істотно вплинуло на досліджувані показники ПОЛ (дієнові кон'югати (ДК) і малоновий діальдегід (МДА)) і ферментної АОСЗ (супероксиддисмутази (СОД) і глутатіонпероксидази (ГПО) в сироватці венозної крові. Зокрема, вказані показники в основній групі після курсу лікування поверталися до показників вагітних із фізіологічним перебігом вагітності, про що засвідчує відсутність вірогідних відмінностей між вказаними групами ($p > 0,05$). А отже, можна стверджувати, що запропонована схема лікування призвела до блокування пероксидації ліпідів в організмі вагітних при ДТЗ легкого ступеня та дозволила привести до нормальних величин показники МДАпл, МДАер, ДКер, СОДпл, ГПОпл у сироватці венозної крові вагітних впродовж 14-ти денного курсу терапії. Тоді як після загальноприйнятого лікування також спостерігалася позитивна

динаміка вищевказаних показників у сироватці крові вагітних із ДТЗ легкого ступеня, проте ці зміни не мали ознак вірогідності ($p > 0,05$) (табл. 2).

При середніх формах ДТЗ рівень продуктів ПОЛ у крові вагітних мав тенденцію до нормалізації, проте якщо в основній групі спостерігалася вірогідне покращення всіх показників стосовно показників до початку лікування, то у групі порівняння позитивна динаміка спостерігалася тільки стосовно МДАпл ($p < 0,05$) тоді як зміни МДАер, ДКер, СОДпл, ГПОпл не мали ознак вірогідності ($p > 0,05$) (табл. 2).

Доцільно зазначити, що після запропонованої схеми лікування показники МДАпл, МДАер, ДКер, СОДпл, ГПОпл у сироватці венозної крові вагітних із ДТЗ середнього ступеня важкості поверталися до аналогічних показників у вагітних із ДТЗ легкого ступеня тяжкості до початку лікування ($p > 0,05$) (табл. 2).

З одержаних даних випливає, що при застосуванні антиоксидантного комплексу при комплексному лікуванні вагітних із ДТЗ симптоми пероксидації вдається

Таблиця 2

Порівняльна характеристика стану системи ПОЛ-АОСЗ у крові вагітних жінок із фізіологічним перебігом вагітності та у досліджуваних групах при ДТЗ до та після лікування, $M \pm m$

Показник	Контрольна група, n=30	Група вагітних із ДТЗ							
		легкого ступеня				середнього ступеня			
		основна, n=20		порівняння, n=20		основна, n=20		порівняння, n=20	
до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування		
МДАпл, мкмоль/л	5,84±0,17	7,21±0,29 $r_k < 0,05$	6,07±0,32 $r_k > 0,05$ $r_l < 0,05$	7,06±0,33 $r_k < 0,05$ $r_o > 0,05$	6,63±0,33 $r_k < 0,05$ $r_l > 0,05$ $r_{lo} > 0,05$	8,53±0,38 $r_k < 0,05$	7,04±0,28 $r_k < 0,05$ $r_l < 0,05$	8,53±0,14 $r_k < 0,05$ $r_o > 0,05$	8,06±0,14 $r_k < 0,05$ $r_l < 0,05$ $r_{lo} < 0,05$
МДАер, мкмоль/мл	0,76±0,01	1,23±0,05 $r_k < 0,05$	0,84±0,04 $r_k > 0,05$ $r_l < 0,05$	1,24±0,05 $r_k < 0,05$ $r_o > 0,05$	1,10±0,05 $r_k < 0,05$ $r_l > 0,05$ $r_{lo} < 0,05$	1,68±0,07 $r_k < 0,05$	1,26±0,05 $r_k < 0,05$ $r_l < 0,05$	1,62±0,05 $r_k < 0,05$ $r_o > 0,05$	1,52±0,04 $r_k < 0,05$ $r_l > 0,05$ $r_{lo} < 0,05$
ДКер, мкмоль/10 ¹² ер	7,81±0,16	10,04±0,35 $r_k < 0,05$	8,22±0,38 $r_k > 0,05$ $r_l < 0,05$	9,45±0,32 $r_k < 0,05$ $r_o > 0,05$	8,99±0,32 $r_k < 0,05$ $r_l > 0,05$ $r_{lo} > 0,05$	10,92±0,72 $r_k < 0,05$	8,81±0,50 $r_k < 0,05$ $r_l < 0,05$	10,21±0,36 $r_k < 0,05$ $r_o > 0,05$	10,10±0,36 $r_k < 0,05$ $r_l > 0,05$ $r_{lo} < 0,05$
СОДпл, у.о./мг білку	0,61±0,02	0,44±0,02 $r_k < 0,05$	0,60±0,01 $r_k > 0,05$ $r_l < 0,05$	0,46±0,02 $r_k < 0,05$ $r_o > 0,05$	0,49±0,02 $r_k < 0,05$ $r_l > 0,05$ $r_{lo} < 0,05$	0,29±0,05 $r_k < 0,05$	0,46±0,04 $r_k < 0,05$ $r_l < 0,05$	0,22±0,03 $r_k < 0,05$ $r_o > 0,05$	0,27±0,03 $r_k < 0,05$ $r_l > 0,05$ $r_{lo} < 0,05$
ГПОпл, мк/моль НАДФ/хв 1 г білку	4,61±0,16	3,69±0,14 $r_k < 0,05$	4,55±0,13 $r_k > 0,05$ $r_l < 0,05$	4,07±0,14 $r_k < 0,05$ $r_o > 0,05$	4,17±0,14 $r_k < 0,05$ $r_l > 0,05$ $r_{lo} > 0,05$	2,29±0,25 $r_k < 0,05$	3,43±0,16 $r_k < 0,05$ $r_l < 0,05$	2,09±0,14 $r_k < 0,05$ $r_o > 0,05$	2,21±0,17 $r_k < 0,05$ $r_l > 0,05$ $r_{lo} < 0,05$

Примітки:

- r_k - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно контрольної групи вагітних;
- r_l - вірогідність відмінностей відповідних показників всередині групи вагітних із ДТЗ до та після лікування;
- r_o - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно основної групи вагітних із ДТЗ до лікування між групами;
- r_{lo} - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно основної групи вагітних із ДТЗ після лікування.

зліквідувати при легких формах тиреотоксикозу протягом 14 днів, а при середніх впродовж 14-ти днів знизити до показників групи вагітних із ДТЗ легкого ступеня до початку лікування. При цьому відбувається активація антиоксидантної ферментативної системи, що після нормалізації процесу досягає нормальних або субнормальних показників.

Введення вагітним із тиреотоксикозом антиоксидантних препаратів проявляло позитивну дію на покращення внутрішньоутробного стану плода та стабілізацію функції системи мати-плацента-плід.

Оскільки пуповинну кров можна отримати тільки після народження плода, то ми не маємо даних про

стан системи ПОЛ-АОСЗ до початку лікування, аналогічно і стосовно дослідження плаценти (табл. 3, 4).

При всіх формах ДТЗ у процесі лікування з використанням комплексу антиоксидантних препаратів у вагітних основної групи відзначається вірогідне зменшення вмісту МДАпл, МДАер, ДКер, а також вірогідний ріст СОДпл. та ГПОпл у венозній крові пуповини порівняно з групою порівняння з традиційною терапією ($p < 0,05$) (табл. 3).

Слід зазначити, що вищевказані показники ПОЛ-АОСЗ у вагітних із ДТЗ легкого ступеню основної групи на фоні антиоксидантної терапії вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників контрольної групи Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №1 (67)

Таблиця 3

Порівняльна характеристика стану оксидантного стресу ПОЛ-АОСЗ у крові пуповини новонароджених від жінок із фізіологічним перебігом вагітності та у досліджуваних групах при ДТЗ, M±m

Показник	Група вагітних				
	контрольна, n=30	із ДТЗ легкого ступеня		із ДТЗ середнього ступеня	
		порівняння, n=20	основна, n=20	порівняння, n=20	основна, n=20
МДА _{пл} , мкмоль/л	5,69±0,15	7,14±0,17 p _к <0,05	6,00±0,17 p _к >0,05 p _{пл} <0,05	8,82±0,208 p _к <0,05	7,27±0,34 p _к <0,05 p _{пс} <0,05 p _{пл} >0,05
МДА _{ер} , мкмоль/мл	0,75±0,01	1,40±0,04 p _к <0,05	0,80±0,03 p _к >0,05 p _{пл} <0,05	1,58±0,08 p _к <0,05	1,30±0,09 p _к <0,05 p _{пс} <0,05 p _{пл} >0,05
ДК _{ер} , мкмоль/10 ¹² ер	6,04±0,16	8,32±0,21 p _к <0,05	6,57±0,22 p _к >0,05; p _{пл} <0,05	10,17±0,27 p _к <0,05	7,75±0,33 p _к <0,05 p _{пс} <0,05 p _{пл} >0,05
СОД _{пл} , у.о./мг білку	0,60±0,02	0,39±0,02 p _к <0,05	0,59±0,02 p _к >0,05 p _{пл} <0,05	0,29±0,06 p _к <0,05	0,39±0,04 p _к <0,05 p _{пс} >0,05 p _{пл} >0,05
ГПО _{пл} , мк/ моль НАДФ/хв 1 г білку	2,73±0,08	1,85±0,09 p _к <0,05	2,63±0,07 p _к >0,05 p _{пл} <0,05	1,71±0,08 p _к <0,05	1,99±0,10 p _к <0,05 p _{пс} <0,05 p _{пл} >0,05

Примітки:

p_к - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно контрольної групи вагітних;

p_{пл} - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно групи порівняння вагітних із легким ступенем ДТЗ;

p_{эс} - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно загальної групи вагітних із середнім ступенем ДТЗ;

p_{пс} - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно групи порівняння вагітних із середнім ступенем ДТЗ.

Таблиця 4

Порівняльна характеристика стану системи ПОЛ-АОСЗ у плаценті жінок із фізіологічним перебігом вагітності та у досліджуваних групах при ДТЗ легкого та середнього ступеня залежно від схеми лікування, M±m

Показник	Група вагітних				
	контрольна, n=30	із ДТЗ легкого ступеня		із ДТЗ середнього ступеня	
		порівняння, n=20	основна, n=20	порівняння, n=20	основна, n=20
МДА _{пл} , мкмоль/л	79,33±3,53	139,63±2,49 p _к <0,05	88,51±3,13 p _к >0,05 p _{пл} <0,05	156,52±4,04 p _к <0,05	123,85±3,16 p _к <0,05 p _{пс} <0,05 p _{пл} <0,05
ДК _{ер} , мкмоль /10 ¹² ер	681,63±33,83	1071,20±25,39 p _к <0,05	765,91±29,54 p _к >0,05 p _{пл} <0,05	1333,93±21,58 p _к <0,05	996,71±27,06 p _к <0,05 p _{пс} <0,05 p _{пл} <0,05
СОД _{пл} , у.о./мг білку	210,67±10,12	169,42±1,06 p _к <0,05	190,13±2,52 p _к >0,05 p _{пл} <0,05	156,58±2,51 p _к <0,05	179,61±3,34 p _к <0,05 p _{пс} <0,05 p _{пл} <0,05
ГПО _{пл} , мк /моль НАДФ /хв 1 г білку	789,27±31,37	654,17±13,92 p _к <0,05	757,03±16,92 p _к >0,05 p _{пл} <0,05	603,41±21,15 p _к <0,05	668,30±23,38 p _к <0,05 p _{пс} <0,05 p _{пл} >0,05

Примітки:

p_к - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно контрольної групи вагітних;

p_{эс} - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно загальної групи вагітних із легким ступенем ДТЗ;

p_{пл} - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно групи порівняння вагітних із легким ступенем ДТЗ;

p_{эс} - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно загальної групи вагітних із середнім ступенем ДТЗ;

p_{пс} - вірогідність відмінностей відповідних показників відносно групи порівняння вагітних із середнім ступенем ДТЗ.

(p>0,05), що не спостерігалось у групі порівняння (p<0,05) (табл. 3).

При ДТЗ середнього ступеня рівень вмісту МДА_{пл}, МДА_{ер}, ДК_{ер}, в основній групі знижувався до відповідних показників у групі порівняння вагітних із ДТЗ легкого ступеня (p>0,05), що не спостерігалось у групі порівняння (p<0,05) (табл. 3).

Про позитивний вплив запропонованої схеми лікування порівняно із традиційною терапією на плід засвідчили також вірогідне зниження рівня МДА_{пл}, МДА_{ер}, ДК_{ер} (p<0,05) та вірогідний ріст СОД_{пл} та ГПО_{пл} (p<0,05) у венозній пуповинній крові новонароджених порівняно з групою порівняння (табл. 3).

Розглядаючи зміни системи ПОЛ-АОСЗ у плаценті

жінок із ДТЗ залежно від схеми лікування, можна стверджувати про її повне відновлення при застосуванні антиоксидантної терапії у жінок основної групи із легким ДТЗ, показники якої після лікування не відрізнялися від показників контрольної групи ($p > 0,05$) (табл. 4).

При ДТЗ середнього ступеня важкості запропонована схема лікування вірогідно краще впливала на зниження рівня МДАпл та ДКер ($p < 0,05$) та на ріст рівня СОДпл та ГПОпл ($p < 0,05$) у плацентарній тканині порівняно з аналогічними показниками групи порівняння (табл. 4).

Проте ми спостерігали тільки вірогідний ріст ГПОпл до рівня групи порівняння вагітних із ДТЗ легкого ступеня ($p > 0,05$), тоді як динаміка інших показників (МДАпл, ДКер, СОДпл.) не була такою очевидною (табл. 4).

У зв'язку з підсиленням процесів пероксидації ліпідів у вагітних із дифузним токсичним зобом знижується, виснажується активність антиоксидантних ферментів пропорційно важкості захворювання.

Провідна внутрішньоклітинна система гальмування перекисного окислення ліпідів і дезінтоксикації його продуктів - селенвісна глутатіонпероксидазна система у всіх обстежених вагітних із ДТЗ була знижена. Ослаблення цієї системи зумовлено падінням активності глутатіонпероксидації, вказуючи на істотне пригнічення біотрансформованих реакцій клітини. Аналогічний тип пригнічення захисної властивості мембранного комплексу клітини визначається і збоку глутатіонезалежної системи, що контролюється супероксиддисмутазою. Найнижчі величини швидкості ферментативних реакцій відповідали середнім формам тиреотоксикозу.

Таким чином, ДТЗ супроводжується підсиленням ПОЛ, але залежно від важкості захворювання ступінь виявлення цього процесу і його механізми можуть різнитися, або за рахунок активації неферментативного чи ферментативного утворення МДА, так і в результаті пригнічення АОСЗ. Одним із механізмів пошкодження мембран мітохондрій є активація ПОЛ, що має значення в патогенезі розвитку фетоплацентарної недостатності та порушення в системі мати-плацента-плід.

Отже, результатами проведених досліджень підтверджена думка, що однією з можливих ланок у патогенезі тиреотоксикозу є недостатня функціональна потужність АОСЗ, яка під час вагітності під дією екзо- та ендогенних факторів ризику, що сприяють підвищенню метаболічного навантаження на організм вагітної жінки, швидко виснажується, внаслідок чого наростає синдром пероксидації, який веде до вторинного, ще більш інтенсивного ураження механізмів антиоксидантного захисту. Такі стани можуть призводити до дезінтеграції усіх метаболічних процесів як у організмі матері, так і плода.

Виходячи з цього, застосування антиоксидантів може бути одним із патогенетичних принципів корекції фетоплацентарної недостатності у вагітних при дифузному токсичному зобі легкого та середнього ступенів важкості.

Ефект використання запропонованого нами комплексу антиоксидантних препаратів підтверджує не-

обхідність доцільності корекції метаболізму та посилення АОСЗ, при цьому суворого дотримання принципу черговості введення препаратів і відповідності зі зрушеннями на молекулярному рівні, що підтверджено нашими біохімічними дослідженнями.

Висновок

Цілеспрямована патогенетична терапія комплексом антиоксидантних препаратів вагітних із ДТЗ легкого та середнього ступенів важкості значною мірою покращує не лише співвідношення між ланками обміну, але й сприятливо діє на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, внутрішньоутробного стану плода та новонародженого.

Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші дослідження впливу комплексної антиоксидантної терапії на стан новонароджених від матерів із дифузним токсичним зобом.

Список літератури

1. Lee JW, Davis JM. Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr. Opin. Pediatr.* Author manuscript. 2011; 23(2):161-6.
2. Шалина РИ, Канзапетов МР. Антиоксиданти и их роль в акушерской практике. *Гинекология.* 2013;15(5):3-7.
3. Нагорная НВ, Четверик НА. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки. *Здоровье ребенка.* 2010;(2):140-5.
4. Коровай СВ. Некоторые показатели свободнорадикального окисления и липидного обмена у беременных с преждевременными родами и эндотелиальной дисфункцией. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* 2012;7(4):32-6.
5. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Селен и заболевания щитовидной железы: от патофизиологии к лечению. *Здоров'я України. Тематичний номер: Діабетологія. Тиреологія. Метаболічні розлади.* 2017 Жовтень;(3):28-9.
6. Качалина ТС, Лебедева НВ, Ильина ЛН. Метаболический антигипоксикант Цитофлавин в комплексном лечении плацентарной недостаточности при гестозе. *Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова.* 2007;(1):116-8.
7. Косилова СЕ. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у рожениц с ревматизмом. *Запорожский медицинский журнал.* 2017;19(1):63-6.
8. Паєнок ОС. Порушення функціонування системи мати-плацента-плід у жінок із тиреопатіями. *Львів: Світ;* 2011. 240 с.
9. Абрамченко ВВ. Антиоксиданти и антигипоксиканты в акушерстве. СПб.: Нордмед-Издат; 2001. 400 с.
10. Millán I, Piñero-Ramos JD, Lara I, Parra-Llorca A, Torres-Cuevas I, Vento M. Oxidative Stress in the Newborn Period: Useful Biomarkers in the Clinical Setting. *Antioxidants (Basel).* 2018 Dec 14;7(12). pii: E193. doi: 10.3390/antiox7120193.
11. Mert I, Oruc AS, Yuksel S, Cakar ES, Buyukkagıncı U, Karaer A, et al. Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012; 38(4):658-64.
12. Маркевич ПС, Даниленко СЮ, Янкин АВ, Плеханов АН. Точки приложени Цитофлавина на внутриклеточные биохимические процессы (обзор литературы). *Бюллетень ВСНЦ СЦ РАМН.* 2011;(1):232-6.
13. Бахарева ИБ. Роль антиоксидантов при беременности высокого риска. *Гинекология.* 2014;(1):90-6.
14. Прокопенко ВМ, Павлова МГ. Значение глутатион-зависимых ферментов антиоксидантной защиты в функциональной активности плаценты человека. *Акушерство и гинекология.* 2014;(11):62-7.
15. Афанасьев ВВ. Цитофлавин в интенсивной терапии: пособие для врачей. СПб.: ВМедА; 2005. 36 с.

References

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №1 (67)

1. Lee JW, Davis JM. Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr. Opin. Pediatr.* Author manuscript. 2011; 23(2):161-6.
2. Shalina RI, Kanzapetov MR. Antioksidanty i ih rol' v akusherskoj praktike [Antioxidants and their role in obstetric practice]. *Ginekologija.* 2013;15(5):3-7. (in Russian)
3. Nagornaja NV, Chetverik NA. Oksidativnyj stress: vlijanie na organizm cheloveka, metody ocenki [Oxidative stress: influence on the human body, methods of evaluation]. *Zdorov'e rebenka.* 2010;(2):140-5. (in Russian)
4. Korovaj SV. Nekotorye pokazateli svobodnoradikal'nogo oksislenija i lipidnogo obmena u beremennyh s prezhevremennymi rodami i jendotelial'noj disfunkciej [Some indicators of free radical oxidation and lipid metabolism in pregnant women with preterm labor and endothelial dysfunction]. *Ukrainskyj zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medycyny.* 2012;7(4):32-6. (in Russian)
5. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selen i zabojevanija shhitovidnoj zhelezy: ot patofiziologii k lecheniju [Selenium and diseases of the thyroid gland: from pathophysiology to treatment]. *Zdorov'ia Ukrainy. Tematychnyi nomer: Diabetologija. Tyreoidologija. Metabolichni rozlady.* 2017 Zhovten;(3):28-9. (in Russian)
6. Kachalina TS, Lebedeva NV, Il'ina LN. Metabolicheskij antigipoksant Citoflavin v kompleksnom lechenii placentarnej nedostatochnosti pri gestoze [Metabolic antihypoxant Cytophavin in the complex treatment of placental insufficiency with gestosis]. *Vestnik SPbGMA im. I.I. Mechnikova.* 2007;(1):116-8. (in Russian)
7. Kosilova SE. Sostojanie processov perekisnogo oksislenija lipidov i antioksidantnoj zashhity krovi u rozhenic s revmatizmom [Status of processes of lipid peroxidation and antioxidant blood defense in pregnant women with rheumatism]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal.* 2017;19(1):63-6. (in Russian)
8. Paienok OS. Porushennia funkcionuvannia systemy maty-platsenta-plid u zhinok iz tyreopatiiamy [Violation of the functioning of the mother-placenta-fetal system in women with thyropaxis]. *Lviv: Svit;* 2011. 240 s. (in Ukrainian)
9. Abramchenko VV. Antioksidanty i antigipoksanty v akusherstve [Antioxidants and antihypoxants in obstetrics]. *SPb.: Nordmed-Izdat;* 2001. 400 s. (in Russian)
10. Millán I, Piñero-Ramos JD, Lara I, Parra-Llorca A, Torres-Cuevas I, Vento M. Oxidative Stress in the Newborn Period: Useful Biomarkers in the Clinical Setting. *Antioxidants (Basel).* 2018 Dec 14;7(12). pii: E193. doi: 10.3390/antiox7120193.
11. Mert I, Oruc AS, Yuksel S, Cakar ES, Buyukkagnici U, Karaer A, et al. Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012; 38(4):658-64.
12. Markevich PS, Danilenko SJu, Jankin AV, Plehanov AN. Tochki prilozhenija Citoflavina na vnutrikletochnye biohimicheskie processy (obzor literatury) [Cytophavin application points for intracellular biochemical processes (literature review)]. *Bjulleten' VSNC SShh RAMN.* 2011;(1):232-6. (in Russian)
13. Bahareva IB. Rol' antioksidantov pri beremennosti vysokogo riska [The role of antioxidants in high-risk pregnancies]. *Ginekologija.* 2014;(1):90-6. (in Russian)
14. Prokopenko VM, Pavlova MG. Znachenie glutation-zavissimyh fermentov antioksidantnoj zashhity v funkcional'noj aktivnosti placenty cheloveka [The value of glutathione-dependent antioxidant enzymes in human functional placental activity]. *Akusherstvo i ginekologija.* 2014;(11):62-7. (in Russian)
15. Afanas'ev VV. Citoflavin v intensivnoj terapii: posobie dlja vrachej [Cytoplatin in intensive care: a manual for doctors]. *SPb.: VMedA;* 2005. 36 s. (in Russian)

Відомості про авторів:

Паснок О.С. - д. мед. н., професор, доцент кафедри акушерства та гінекології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Костів М.О. - здобувач кафедри акушерства та гінекології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Паснок А.В. - д. мед. н., професор, зав. кафедри невропатології та нейрохірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Задорожна Б.В. - д. мед. н., професор кафедри реабілітації та нетрадиційної медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Сведения об авторах:

Паснок А.С. - д. мед. н., профессор, доцент кафедры акушерства и гинекологии Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого

Костив М.А. - соискатель кафедры акушерства и гинекологии Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого

Паснок А.В. - д. мед. н., профессор, зав. кафедры невропатологии и нейрохирургии Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого

Задорожная Б.В. - д. мед. н., профессор кафедры реабилитации и нетрадиционной медицины Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого

Information about authors:

Payenok O.S. - doctor of medical sciences, professor, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Kostiv M.O. - applicant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Payenok A.V. - doctor of medical sciences, professor, Head of the Department of Neuropathology and Neurosurgery, Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Zadorozhna B.V. - doctor of medical sciences, professor of the Department of Rehabilitation and Alternative Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Стаття надійшла до редакції 2.02.2019

Рецензент – проф. О.М.Юзько

© О.С. Паснок, М.О. Костів, А.В. Паснок, Б.В. Задорожна, 2019