

**ВПЛИВ РЕАМБЕРИНУ НА ПОКАЗНИКИ
ПЕРОКСИДАЦІЇ ЛІПІДІВ ТА АКТИВНІСТЬ
ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У
ЖІНОК З НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ В
ПЕРІОДІ ПРЕДГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ**

Р.Г. Бічевська

Донецький регіональний центр охорони материнства та дитинства

Вступ

Дослідження активності окислювально-відновлювальних ферментів лейкоцитів у жінок з невиношуванням вагітності (НВ) в ранній термін показало вірогідне їх зниження, причому найбільш низькі показники відмічалися сукцинатгідрогенази, а активність лужної фосфатази у цих жінок була навпаки підвищеною [1, 2, 8]. Отримані дані свідчать про зниження інтенсивності аеробного метаболізму лімфоцитів. З іншого боку, відбувається посилення процесів анаеробного метаболізму з порушенням функціонування системи антиоксидантного захисту (АОЗ). В механізмах стійкості організму до будь-яких застосувань провідну роль відіграють метаболічні процеси знешкодження токсичних метаболітів екзо- та ендогенного походження. До них відносяться ферментативні та неферментативні механізми антирадикального та антиперекисного захисту. Цей комплекс реакцій розглядається як універсальна біологічна система, функціонування якої визначає розвиток адаптаційних та компенсаторних процесів під впливом детоксикантів, а порушення їх викликає зміни гомеостазу та розвиток патології [3, 5]. Доведено, що при порушеннях синтезу статевих гормонів розвивається дисбаланс в системах перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та (АОЗ) внаслідок зниження знешкоджуючої функції ферментів антиоксидантного захисту.

Бурштинова кислота, яка є основою реамберину, нормалізує вміст гістаміну та серотоніну у крові, підвищує мікроциркуляцію посилює біоенергетичну активність клітин. Протиішемічний ефект

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

бурштинової кислоти пов'язаний не лише з активацією сукцинатгідрогеназного окислення, а й відновленням активності ферменту дихального ланцюга мітохондрій клітин [10].

Метою роботи було довести ефективність реамберину в комплексному лікуванні жінок з невиношуванням вагітності у ранній термін.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилося 92 жінки в яких не виношування вагітності у ранній термін в анамнезі, віком від 20 до 35 років. У всіх обстежених жінок виключено наявність антифосфоліпідного синдрому, інфекційні причини НВ, запалення матки та придатків, генетичні фактори. У жінок, які знаходилися під наглядом встановлено хронічну патологією ГБС: неалкогольний стеатогепатит - у 34 жінок, хронічний некалькульозний холецистит - у 68 жінок, стеатоз печінки - у 29 жінок, дискінезія жовчовивідних шляхів - у 37 жінок, вся виявлена патологія була в стадії помірної загострення або нестійкої ремісії.

Всі обстежені жінки розподілені на дві групи (основну та зіставлення), які рандомізовані за віком та тяжкістю хронічної патології ГБС. Пацієнтки обох груп отримували дуфастон по 10 мг на добу з моменту овуляції протягом 12-14 днів (в залежності від менструального циклу), фолієву кислоту, гепатопротектори у середньотерапевтичних дозах, а також додатково аевіт по 1 капс. двічі на добу протягом 20-30 днів (група зіставлення). Пацієнти основної групи застосовували реамберин - по 400 мл внутрішньовенно через 2 дні, всього 5 процеур.

Крім загальноприйнятих клінічних і лабораторних досліджень, у всіх жінок, що знаходилися під спостереженням, додатково вивчали біохімічні показники, які характеризували активність ПОЛ, а саме - вміст у крові проміжних продуктів пероксидації ліпідів - дієнових кон'югат (ДК) та кінцевого продукту ПОЛ - малонового діальдегіду (МДА) спектрофотометрично [4]. Вивчали також перекисну резистентність еритроцитів за показником їхнього перекисного гемолізу (ПГЕ) [4]. Для аналізу стану системи антиоксидантного захисту (АОЗ) була вивчена активність ферментів системи АОЗ - каталази (КТ) [6] і супероксидисмутази (СОД) [7] спектрофотометрично

Актуальні проблеми екологічної та клінічної біохімії

но. Обчислювали інтегративний індекс Φ як співвідношення (СОД*КТ)/МДА, який характеризує співвідношення прооксидантних та антиоксидантних властивостей крові [9].

Отриманий цифровий матеріал оброблявся статистично із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм (Statistica), розрахованих на обробку медичної інформації.

Отримані результати та їх обговорення

Були вивчені також вміст продуктів ПОЛ - МДА і ДК у крові та показник ПГЕ. При цьому було встановлено, що до початку проведення лікування з в обох групах обстежених пацієнтів мали місце однотипові (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень продуктів ПОЛ та системи АОЗ у жінок з НВ при наявності хронічної патології ГБС в періоді предгравідарної підготовки ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Групи обстежених жінок		P
		основна (n=40)	зіставлення (n=52)	
МДА, мкмоль/л	3,20±0,06	5,30±0,08***	5,10±0,09***	>0,05
ДК, мкмоль/л	9,10±0,12	13,80±0,25***	14,20±0,28***	>0,05
ПГЕ, %	3,50±0,05	8,10±0,18***	7,80±0,12***	>0,05
КТ, МО/мгНб	392,0±9,0	295±9*	286±8*	>0,1
СОД, МО/мгНб	29,5±2,1	21,9±1,2**	22,4±1,5**	>0,05
Φ	3614±22	1219,0±9,5***	1256,0±10,6***	>0,05

Примітка: в табл. 1 та 2 ймовірність розбіжностей відносно показників норми * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$.

Вміст МДА у крові хворих основної групи був збільшений у середньому в 1,66 рази відносно норми ($P < 0,001$) та в групі зіставлення - в 1,59 рази ($P < 0,001$); рівень ДК у крові був підвищений у середньому в 1,52 рази і в 1,56 рази відповідно ($P < 0,001$). Показник ПГЕ був підвищений в основній групі пацієнток у середньому в 2,31 рази стосовно норми ($P < 0,001$) та в групі зіставлення - в 2,23 рази ($P < 0,001$). Таким чином, отримані дані свідчать, що до початку проведення лікування в обох групах хворих, які знаходилися під наглядом, мало місце суттєве збільшення вмісту у крові проміжних та кінцевого продуктів ПОЛ, поряд із збільшенням показника ПГЕ. Це дає підставу для висновку про суттєву активацію ліпопероксидації біомембран у жінок з НВ в анамнезі при наявності хронічної

патології ГБС. Активація ПОЛ сприяє пошкодженню клітинних та субклітинних біомембран гепатоцитів та, виходячи з цього, погіршенню дезінтоксикаційної функції печінки [5].

Тому було досить цікавим проаналізувати функціональний стан системи АОЗ в обстежених хворих (табл. 1). В обох групах пацієнток до початку лікування мало місце зниження активності ферментів системи АОЗ - КТ і СОД, а також інтегрального показника Φ , який відображає співвідношення між прооксидантними та антиоксидантними потенціями крові хворих [9]. Так, в основній групі хворих активність КТ була знижена в середньому в 1,33 рази стосовно до норми ($P < 0,05$), активність СОД - в 1,35 рази ($P < 0,01$), коефіцієнт Φ - майже втричі ($P < 0,001$). У групі зіставлення кратність зниження активності КТ дорівнювала 1,37 рази ($P < 0,05$), СОД - 1,32 рази ($P < 0,01$), коефіцієнту Φ - в 2,88 рази ($P < 0,001$). Отже, суттєвих розбіжностей між вивченими показниками, які характеризують стан системи АОЗ, у хворих обох груп не виявлено ($P > 0,1 - 0,05$).

При повторному обстеженні жінок з хронічною патологією ГБС, в яких відмічалися мимовільні викидні в анамнезі встановлено, що в основній групі хворих, яким призначали реамберин, мала місце практично повна нормалізація вивчених метаболічних показників: концентрація МДА і ДК, а також показника ПГЕ (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив реамберину на рівень продуктів ПОЛ та системи АОЗ у жінок з НВ при наявності хронічної патології ГБС в періоді предгравідарної підготовки ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Норма	Групи хворих із СПС		P
		основна (n=40)	зіставлення (n=52)	
МДА, мкмоль/л	3,2±0,06	3,4±0,08	4,5±0,06**	<0,05
ДК, мкмоль/л	9,1±0,12	9,3±0,13	11,8±0,22*	<0,05
ПГЕ, %	3,5±0,05	3,6±0,05	5,2±0,06*	<0,05
КТ, МО/мгНб	392±9,0	385±10,2	303±9,4**	<0,05
СОД, МО/мгНб	29,5±2,1	28,2±1,8	24,1±1,5*	<0,05
Φ	3614±22	3193±32*	1623±28***	<0,001

Так, рівень МДА понижувався у середньому в 1,56 рази відносно початкового показника ($P < 0,01$) та досягав при цьому ($3,4 \pm 0,08$) мкмоль/л, що відповідало верхній межі норми. Концентрація ДК

зменшувалася в середньому в 1,48 рази відносно вихідного рівня та складала після завершення лікування з включенням реамберину ($9,3 \pm 0,13$) мкмоль/л, що відповідало межі норми ($P > 0,05$). Показник ПГЕ в результаті лікування знизився з ($8,1 \pm 0,18$)% до ($3,6 \pm 0,05$)%, тобто в 2,25 рази відповідно початкового значення ($P < 0,01$). При цьому показник ПГЕ після завершення курсу лікування із застосуванням реамберину складав у середньому ($3,6 \pm 0,05$)%, що повністю відповідало нормі ($P > 0,1$).

У групі зіставлення за цей період позитивна динаміка біохімічних показників була менше виражена: вміст МДА зменшився в 1,13 рази ($P < 0,05$), ДК - в 1,2 рази ($P = 0,05$), показник ПГЕ - в 1,5 рази ($P < 0,01$) стосовно вихідного показника норми. При цьому на момент завершення лікування загальноприйнятими препаратами в групі зіставлення вивчені показники залишалися вірогідно вище норми та водночас вище відповідних показників в основній групі (табл. 2). Порівнюючи динаміку вивчених показників між групами обстежених, які лікувалися різними способами довів, що рівень МДА у крові хворих групи зіставлення залишався у середньому в 1,41 рази вище норми ($P < 0,01$) та водночас в 1,32 рази вище аналогічного показника у хворих основної групи ($P < 0,05$). Концентрація ДК у крові пацієнтів групи зіставлення був у середньому в 1,30 рази вище норми ($P < 0,05$) та в 1,27 рази вище відповідного показника в основній групі ($P < 0,05$). Показник ПГЕ в групі зіставлення був у середньому в 1,49 рази вище норми ($P < 0,05$) та в 1,44 рази більше відповідного показника у пацієнтів основної групи ($P < 0,05$).

При повторному дослідженні стану системи АОЗ в обстежених пацієнток встановлено, що в основній групі активність ферментів - КТ і СОД зростала до нижньої межі норми: при цьому активність КТ підвищувалася у середньому в 1,31 рази відносно вихідного рівня ($P < 0,05$), активність СОД - у середньому в 1,29 рази ($P < 0,05$). Інтегральний показник Φ у хворих основної групи також зростав до 3193 ± 32 , хоча залишався нижче норми в 1,13 рази, ($P < 0,05$). Таким чином, активність ферментів системи АОЗ у хворих основної групи при лікуванні реамберином нормалізувалася (табл. 2). У пацієнток групи зіставлення відмічалася менш позитивна динаміка вивчених показників. При цьому ак-

тивність КТ підвищувалася в середньому в 1,1 рази стосовно початкового рівня та складала ($303 \pm 9,4$)МО/мг·Нб, що було в 1,29 рази нижче показника норми ($P < 0,01$) та в 1,27 рази менше, ніж у хворих основної групи ($P < 0,05$). Активність СОД в групі зіставлення збільшувалася у середньому в 1,1 рази та складала при цьому ($24,1 \pm 1,5$)МО/мг·Нб. Цей показник був в 1,22 рази нижче норми ($P < 0,05$) та в 1,17 рази нижче, ніж в основній групі ($P < 0,05$). Значення інтегрального показника Φ зростало в обстежених хворих групи зіставлення в середньому в 1,29 рази відносно вихідного рівня ($P < 0,01$) та складав 1623 ± 28 , що було в 2,22 рази менше норми ($P < 0,001$) і майже вдвічі відповідного показника у хворих основної групи ($P < 0,01$).

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що введення реамберину в періоді предгравідарної підготовки жінкам із хронічною патологією ГБС, в яких відмічалися мимовільні викидні у ранній термін сприяють відновленню метаболічного гомеостазу, а саме зниженню концентрації продуктів ПОЛ (МДА і ДК) у крові, зменшенню показника ПГЕ, на фоні підвищенню активності ферментів системи АОЗ (КТ та СОД), а також інтегрального коефіцієнту Φ , який відображає співвідношення прооксидантних та антиоксидантних властивостей сироватки крові.

Висновки

1. У жінок з невиношуванням вагітності у ранній термін з наявністю хронічної патології ГБС спостерігається активація пероксидації ліпідів, проявом чого є підвищення вмісту у крові продуктів ПОЛ - МДА і ДК, а також збільшення ПГЕ. Поряд з цим у більшості обстежених хворих відмічається зниження антиоксидантного потенціалу крові, про що свідчить зменшення активності СОД та пригнічення інтегрального індексу Φ .

2. Застосування реамберину у жінок з НВ в періоді предгравідарної підготовки сприяє нормалізації метаболічних показників - нормалізації вмісту продуктів ПОЛ (МДА та ДК) на фоні підвищення активності ферментів системи АОЗ - КТ та СОД.

3. В подальшому плануємо вивчити вплив реамберину на імунологічні показники у жінок з НВ в періоді предгравідарної підготовки

Література

1. Агаджанова А.А. *Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности* / А.А. Агаджанова // РМЖ. - 2003. - Т.11, № 1. - С. 34-36.
2. Венцовский Б.М. *Клинико-лабораторная диагностика привычного невынашивания* / Б.М. Венцовский // Здоровье женщины. - 2003. - № 4 (16). - С.11-17.
3. Венцовський Б.М. *Нові аспекти патогенезу, лікування та профілактики невиношування вагітності* / Б. М. Венцовський // Здоровье женщины. - 2005. - № 2(22). - С.10-12.
4. Гаврилов В. Б. *Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови* / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // *Лаборат. дело.* - 1983. - №3. - С. 33-36.
5. Громашевская Л.Л. *Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов* / Л.Л. Громашевская // *Лаборатор. диагностика.* - 2006. - № 1 (35). - С. 3-13.
6. *Метод определения активности каталазы* / М.А.Королюк, Л.И. Иванова, И.Г.Майорова [и др.] // *Лаборат.дело.* - 1988. - № 1. - С.16-18.
7. Поберезкина Н.Б. *Биологическая роль супероксиддисмутазы* / Н. Б. Поберезкина, Л.Ф. Осинская // *Укр. биохим. журн.* - 1989. - Т.61., № 2. - С.14-27.
8. *Современная тактика лечения невынашивания беременности с учетом этиопатогенеза* / *Справочник врача общей практики.* - 2008. - № 4. - С. 35-40.
9. Чевари С. *Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение* / С.Чевари, Т.Андял, Я.Штрэнгер // *Лаборат. дело.* - 1991. - № 10. - С.9-13.
10. Шаповалов К.А. *Влияние реамберина на показатели перекисного окисления липидов при лечении больных с хроническим гепатитом алкогольной этиологии* / К. А. Шаповалов // *Український медичний альманах.* - 2004. - Т. 7, №5. - С. 184-185.

Резюме

Бічевська Р.Г. Вплив реамберину на показники пероксидації ліпідів та активність ферментів антиоксидантної системи у жінок з невиношуванням вагітності в періоді предгравідарної підготовки.

Нами було встановлено, що у жінок з невиношуванням вагітності (НВ) у ранній термін з наявністю хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС) спостерігається активація пероксидації ліпідів (ПОЛ). Поряд з цим у більшості обстежених хворих відмічається зниження

антиоксидантного потенціалу (АОЗ) крові. Застосування реамберину у жінок з НВ в періоді предгравідарної підготовки сприяє нормалізації метаболічних показників - нормалізації вмісту продуктів ПОЛ на фоні підвищення активності ферментів системи АОЗ.

Ключові слова: невиношування вагітності, гепатобіліарна система, пероксидація ліпідів, антиоксидантний потенціал крові, реамберин.

Резюме

Бичевская Р. Г. *Влияние реамберина на показатели пероксидации липидов и активность ферментов антиоксидантной системы у женщин с невынашиванием беременности в период предгравидарной подготовки.*

Нами было установлено, что у женщин с невынашиванием беременности (НБ) в ранний термин с наличием патологии гепатобилиарной системы (ГБС) наблюдается активация пероксидации липидов (ПОЛ). Наряду с этим у большинства обследованных больных отмечается снижение антиоксидантного потенциала (АОЗ) крови. Применение реамберина у женщин с НБ в период предгравидарной подготовки способствует нормализации метаболических показателей - нормализации содержания продуктов ПОЛ на фоне повышения активности ферментов системы АОЗ.

Ключевые слова: невынашивание беременности, гепатобилиарная система, пероксидация липидов, антиоксидантный потенциал крови, реамберин.

Summary

Bichevskaya R. G. *Influence of reamberini on the indexes of lipid peroxidation and activity of enzymes of the antioxidant system for women with unmaturing of pregnancy in the period of predgravidary preparation.*

It was set by us, that women with unmaturing of pregnancy (UP) in an early term with the presence of pathology of the hepatobiliary system (GBS) have activating of lipid peroxidation (LP). Side by side with this at the most inspected patients the decline of antioxidant potential (AOP) of blood is marked. Application of reamberinum for women with UP in the period of predgravidary preparation is instrumental in normalization of metabolic indexes is LP normalization of maintenance of products on a background the increase of activity of enzymes of the system of AOP.

Key words: unmaturing of pregnancy, hepatobiliary system, lipid peroxidation, antioxidant potential of blood, reamberinum.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.В.Сімрок