

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДИДРОГЕСТЕРОН И НОРЭТИСТЕРОН НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОК С ПРОСТОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

УДК 615.357:615.03
Поступила 5.05.2011 г.



Л.Р. Обухов, аспирант кафедры общей и клинической фармакологии;
В.Б. Кузин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии;
А.Л. Барсук, к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии;
И.Е. Окрут, к.б.н., ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФПКВ

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Цель исследования — изучить влияние препаратов прогестинов норэтистерона и дидрогестерона на показатели перекисного окисления липидов в плазме крови пациенток с простой гиперплазией эндометрия.

Материалы и методы. Обследовано 38 женщин с простой гиперплазией эндометрия. Сформировано две группы: первая (n=20) — пациентки, получавшие препарат дидрогестерон (Дюфастон) в дозе 20 мг в сутки, вторая (n=18) — препарат норэтистерон (Норколут) по 10 мг в сутки. Оба препарата принимались ежедневно в течение 90 дней.

Исследование активности процесса перекисного окисления липидов и интенсивности свободно-радикального окисления липидов проводили до начала и через 3 мес терапии.

Результаты. Дидрогестерон снижает уровни диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа, норэтистерон, напротив, приводит к существенному росту этих показателей. При этом оба препарата повышают активность антиоксидантной системы. Полученные данные предусматривают контроль показателей процесса липопероксидации в течение всего курса лечения.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, гиперплазия эндометрия, гестагены, дидрогестерон, норэтистерон.

English

The effect of didrogesteron and norethisterone on lipid peroxidation in female patients with simple endometrial hyperplasia

L.R. Obukhov, Postgraduate, the Department of General and Clinical Pharmacology;
V.B. Kuzin, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology;
A.L. Barsuk, PhD, Associate Professor, the Department of General and Clinical Pharmacology;
I.E. Okrut, PhD, Tutor, the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, the Faculty of Doctors' Advanced the Training

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

The aim of the investigation is to study the effect of progestins: didrogesteron and norethisterone on lipid peroxidation in blood plasma of female patients with simple endometrial hyperplasia.

Materials and Methods. There were examined 38 women with simple endometrial hyperplasia. There were two groups: the first one (n=20) consisted of patients taking didrogesteron (Dufaston) in a dose of 20 mg a day, the second group (n=18) was taking norethisterone (Norkolut), 10 mg a day. Both medications were taken daily, within 90 days.

The investigations of the activity lipid peroxidation process and the intensity of free radical lipid peroxidation were carried out before and 3 months after the therapy.

Results. Didrogesteron reduces the level of diene, triene and conjugates and Schiff bases, while norethisterone, on the contrary, leads to sufficient growth of these indexes. In addition, both medications increase the activity of antioxidant system. The data obtained suggest the control of lipid peroxidation indexes for the whole course of treatment.

Key words: lipid peroxidation, endometrial hyperplasia, gestagens, didrogesteron, norethisterone.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) в позднем репродуктивном периоде и перименопаузе выявляется у половины обследованных [1, 2]. Она проявляется маточными кровотечениями, некоторые ее формы склонны к малигнизации

[3]. В настоящее время основными средствами фармако-терапии ГЭ являются гестагены, имеющие прямое анти-пролиферативное действие на эндометрий, причем в репродуктивном возрасте применяют комбинации гестагенов

Для контактов: Барсук Александр Львович, тел. раб. 8(831)436-54-01, тел. моб. +7 910-131-16-05; e-mail: bar-suk@yandex.ru

(прогестинов) и эстрогенов, а в перименопаузе — терапию одними гестагенами [4, 5].

Предположение о «защитном» действии женских половых гормонов на сердечно-сосудистую систему женщины опирается на бесспорный факт: заболевания, вызванные атеросклерозом, до определенного возраста у женщин возникают реже, чем у мужчин. С наступлением менопаузы или после овариэктомии частота таких заболеваний, как и частота смерти от них, у женщин и мужчин сравниваются [6, 7]. Скорее всего, это связано с развивающейся на фоне гормональных изменений эндотелиальной дисфункцией, одной из главных причин которой является оксидативный стресс. Доказано, что у женщин в менопаузе по сравнению с женщинами фертильного возраста снижен уровень монооксида азота (NO), а стрессорные воздействия (например, эмоциональные) приводят к большей активации перекисного окисления [8, 9].

Влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему относительно хорошо изучено, и один из основных элементов такого влияния — нормализация функции эндотелия, в том числе и за счет наличия антиоксидантных свойств этих гормонов [10–14]. Действие гестагенов на сердечно-сосудистую систему изучено гораздо хуже, а имеющиеся данные весьма противоречивы. Сам прогестерон стабилизирует клеточные мембраны, уменьшает токсичность свободных радикалов и оказывает нейропротективный эффект, предупреждает развитие инсульта, при беременности увеличивает активность супероксиддисмутазы и антиоксидантной системы в целом [14–16]. Но современные гестагены (прогестины) — неоднородная группа лекарственных веществ, и кроме гестагенной активности они могут оказывать эстрогенное и антиэстрогенное, андрогенное и антиандрогенное действия, проявлять глюко- и минералкортикоидную активность в разных сочетаниях, что у разных препаратов этой группы приводит к противоположным эффектам [17–19].

Дидрогестерон (производное прогестерона) и норэтистерон (производное тестостерона) являются препаратами выбора при монотерапии гестагенами ГЭ в перименопаузе, однако дидрогестерон кроме гестагенной имеет слабовыраженную антиандрогенную активность, а норэтистерон — отчетливую андрогенную активность [18, 20]. Существует точка зрения, что дидрогестерон безопаснее других современных прогестинов по воздействию на сердечно-сосудистую систему, однако объективных данных очень мало. Влияние дидрогестерона и норэтистерона на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) практически не изучалось [21, 22].

Сравнительное исследование влияния монотерапии гестагенами с разными свойствами на процессы ПОЛ имеет не только практический интерес, но и позволит лучше понять механизмы влияния стероидных гормонов на функцию эндотелия и сердечно-сосудистую систему в целом.

Цель исследования — изучить влияние препаратов норэтистерон и дидрогестерон на показатели перекисного окисления липидов при лечении пациенток с простой гиперплазией эндометрия.

Материалы и методы. Работа выполнена на кафедре общей и клинической фармакологии НижГМА с использованием клинической базы Спасской ЦРБ (Нижегородская область) и лабораторной базы Нижегородского областного клинического диагностического центра.

Обследовано 38 женщин с простой гиперплазией эндометрия. Из них сформировано две группы: 1-я — пациентки, получавшие препарат дидрогестерон (Дюфастон) в дозе 20 мг в сутки (20 человек), 2-я — препарат норэтистерон (Норколут) по 10 мг в сутки (18 человек). Оба препарата принимались ежедневно в течение 90 дней.

Активность процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) изучали с помощью метода индуцированной биохемиллюминесценции на биохемиллюминиметре БХЛ-07 (НИИ «Биоавтоматика», Н. Новгород). Результат распечатывали в унифицированной форме в виде хемиллюминограммы с расчетом показателя I_{max}/S , прямо пропорционального активности антиоксидантной системы, где I_{max} — максимальная интенсивность свечения, S — светосумма хемиллюминесценции за 30 с. Интенсивность свободно-радикального окисления липидов оценивали по содержанию молекулярных продуктов ПОЛ — диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, а также оснований Шиффа (ОШ) — методом спектрофотометрии на спектрофотометрах APPL PD 303 (Япония) и СФ 46 (Санкт-Петербург).

Все показатели исследовали до начала (I обследование) и через 3 мес (II обследование) терапии указанными препаратами.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием лицензионного статистического пакета STADIA 7.0/prof. Уровень значимости различий между двумя выборками оценивался с помощью критериев Стьюдента, Фишера, Вилкоксона и Ван-дер-Вардена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В обследованных группах пациентов отмечаются существенные различия в динамике содержания ДК: статистически значимое снижение это-

Таблица 1

Изменение содержания диеновых и триеновых конъюгатов и оснований Шиффа при использовании препаратов гестагенов, отн. ед. (M±m)

Показатель	Группы пациентов	
	1-я (дидрогестерон)	2-я (норэтистерон)
ДК:		
при I обследовании	0,210±0,002	0,210±0,001
при II обследовании	0,200±0,002	0,220±0,001
	$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,01$
изменение содержания	-0,010±0,001	+0,010±0,002
	$p_{1-2} < 0,01$	
ТК:		
при I обследовании	0,050±0,001	0,050±0,002
при II обследовании	0,040±0,002	0,070±0,004
	$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$
изменение содержания	-0,010±0,001	+0,020±0,003
	$p_{1-2} < 0,01$	
ОШ:		
при I обследовании	4,14±0,54	4,13±0,46
при II обследовании	1,71±0,36	7,54±0,27
	$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,01$
изменение содержания	-2,43±0,23	+3,41±0,72
	$p_{1-2} < 0,01$	

Примечания: p_1 — значимость различий показателей по сравнению с результатами I обследования; p_{1-2} — значимость различий показателей в 1-й и 2-й группах пациентов.

Таблица 2

Изменение отношения Imax/S при использовании препаратов гестагенов (M±m)

Показатель	Группы пациентов	
	1-я (дидрогестерон)	2-я (норэтистерон)
При I обследовании	0,15±0,01	0,16±0,01
При II обследовании	0,18±0,01 p ₁ <0,05	0,18±0,01 p ₁ <0,05
Изменение отношения	+0,03±0,01 p ₁₋₂ <0,001	+0,020±0,001

Примечания: p₁ — значимость различий показателей по сравнению с результатами I обследования; p₁₋₂ — значимость различий показателей в 1-й и 2-й группах пациентов.

го показателя в группе принимающих препарат дидрогестерон и его рост в группе принимающих норэтистерон, по сравнению с результатами I обследования (табл. 1).

Уровень ТК также статистически значимо снижается после терапии препаратом дидрогестерон и растет после применения препарата норэтистерон.

Уровень ОШ при использовании дидрогестерона существенно снижается через 3 мес терапии, а после норэтистерона, напротив, значительно увеличивается.

Активность антиоксидантной системы в плазме крови повышается статистически значимо как на фоне терапии препаратом дидрогестерон, так и при использовании норэтистерона, однако в 1-й группе динамика этого показателя более выражена (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют, что препарат дидрогестерон снижает интенсивность процесса ПОЛ, в частности уменьшает уровни диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа. Препарат норэтистерон, напротив, интенсифицирует процесс ПОЛ. Это подтверждает данные о разнонаправленном действии на процесс липопероксидации гестагенов с различным спектром фармакологической активности [17, 21, 22] и свидетельствует о необходимости дальнейшего углубленного изучения влияния препаратов гестагенов на состояние эндотелия.

При этом при использовании и дидрогестерона, и норэтистерона повышается активность антиоксидантной системы, что согласуется с данными литературы [15].

Заключение. Исследованные препараты гестагенов оказывают разнонаправленное действие на процесс перекисного окисления липидов при лечении пациенток с простой гиперплазией эндометрия, что, по-видимому, обусловлено различием в их химическом строении. Современный подход к оценке фармакологических эффектов препаратов гестагенов, в частности их влияния на процесс липопероксидации, должен предусматривать динамический контроль показателей, его характеризующих, в течение всего курса лечения.

References

1. Gasparyan N.D., Kareva E.N., Gorenkova O.S., Ovchinnikova E.Yu. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2004; 4: 27–30.

2. Reed S.D., Newton K.M., Garcia R.L. et al. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2010; 116(2 Pt 1): 365–373.
3. Brun J.L., Descat E., Boubli B., Dallay D. Endometrial hyperplasia: A review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35(6): 542–550.
4. Dubossarskaya Z.M., Dubossarskaya Yu.A. *Zhinochjy likar* 2009; 5: 22–27.
5. Feeley K.M., Wells M. Hormone replacement therapy and the endometrium. *J Clin Pathol* 2001; 54(6): 435–440.
6. Smetnik V.P. ZGT i serdechno-sosudistaya sistema. Zashchitnoe vliyanie estrogenov na serdechno-sosudistuyu sistemu. *Consilium medicum* 2002; ekstravypusk: 3–6.
7. Zhang Y. Cardiovascular diseases in American women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(6): 386–393.
8. Morimoto K., Morikawa M., Kimura H. et al. Mental stress induces sustained elevation of blood pressure and lipid peroxidation in postmenopausal women. *Life Sci* 2008; 82(1–2): 99–107.
9. Rosselli M., Imthurn B., Keller P.J. et al. Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17 beta-estradiol and norethisterone acetate. A two-year follow-up study. *Hypertension* 1995; 25(4 Pt. 2): 848–853.
10. Guetta V., Quyyumi A.A., Prasad A. et al. The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 96(9): 2795–2801.
11. Kallikazaros I., Tsioufis C., Zambaras P. et al. Estrogen-induced improvement in coronary flow responses during atrial pacing in relation to endothelin-1 levels in postmenopausal women without coronary disease. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(3): 705–714.
12. Mazire C., Auclair M., Ronveaux M.F. et al. Estrogens inhibit copper and cell-mediated modification of low density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1991; 89(2–3): 175–182.
13. Perera M., Sattar N., Petrie J.R. et al. The effects of transdermal estradiol in combination with oral norethisterone on lipoproteins, coagulation, and endothelial markers in postmenopausal women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3): 1140–1143.
14. Roof R.L., Hall E.D. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *J Neurotrauma* 2000; 17(5): 367–388.
15. Borisenkov M.F., Efimtseva E.A., Chelpanova T.I. et al. *Ros Fiziol Z Im I.M. Sechenova* 2006; 92(9): 1136–1146.
16. Sayeed I., Stein D.G. Progesterone as a neuroprotective factor in traumatic and ischemic brain injury. *Prog Brain Res* 2009; 175: 219–237.
17. Kalashnikova M.F., Sych Yu.P., Katkhuriya Yu.B., Mel'nichenko G.A. *Ros Med Z* 2000; 8(11): 461–464.
18. Africander D., Verhoog N., Hapgood J.P. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids* 2011; 76(7): 636–652.
19. Sitruk-Ware R. Progestins and cardiovascular risk markers. *Steroids* 2000; 65(10–11): 651–658.
20. Schindler A.E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas* 2009; 65(1): 3–11.
21. Gungor F., Kalelioglu I., Turfanda A. Vascular effects of estrogen and progestins and risk of coronary artery disease: importance of timing of estrogen treatment. *Angiology* 2009; 60(3): 308–317.
22. Seeger H., Mueck A.O. Effects of dydrogesterone on the vascular system. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(1): 2–8.