

УДК 615.322 + 612.015.3

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ СТРЕССОВЫХ НАРУШЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ВРАЧЕЙ РАЗЛИЧНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ

¹Мерзляков В.Ю., ¹Другова Е.С., ^{1,2}Кушнерова Н.Ф., ¹Фоменко С.Е.,

¹Спрыгин В.Г., ^{2,3}Момот Т.В., ¹Лесникова Л.Н.

¹ФГБУН «Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева» ДВО РАН, Владивосток;

²Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета, Владивосток,
e-mail: vum77@mail.ru;

³Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток

В работе представлены результаты исследования экстракта из калины «Калифен®» в качестве профилактического средства нарушений показателей системы антиоксидантной защиты организма врачей в процессе профессиональной деятельности. Проведено биохимическое исследование крови врачей в возрасте 40–50 лет: биохимики, хирурги, реаниматологи. В контрольную группу включено 20 здоровых доноров, – женщин сопоставимого с обследуемыми возраста. До начала эксперимента в крови испытуемых отмечалось повышение активности фермента супероксиддисмутазы, снижение активности глутатионпероксидазы и уровня восстановленного глутатиона, антирадикальной активности. Полученные данные свидетельствуют о напряжении антиоксидантной системы организма и активации перекисного окисления липидов. В течение 6 недель им было предложено принимать по 2,5 мл калифена в сутки, что соответствовало дозе 100 мг общих полифенолов. Применение калифена сопровождалось нормализацией исследованных биохимических показателей антиоксидантной защиты организма у испытуемых. Полученные результаты показали эффективность применения растительного полифенольного препарата «Калифен®» для профилактики стрессовых нарушений метаболических реакций организма, вызванных токсическими агентами, физической и эмоциональной нагрузкой у врачей различных специальностей.

Ключевые слова: стресс, врачи, растительные полифенолы, антиоксидантная защита, экстракт из калины, кровь

SOME ASPECTS OF PREVENTION OF STRESSFUL VIOLATIONS OF INDICATORS OF ANTIOXIDANT PROTECTION AT DOCTORS OF VARIOUS SPECIALTIES

¹Merzlyakov V.Y., ¹Drugova E.S., ^{1,2}Kushnerova N.F., ¹Fomenko S.E.,

¹Sprygin V.G., ^{1,3}Momot T.V., ¹Lesnikova L.N.

¹Institution of the Russian academy of sciences V.I. Il'ichev's pacific oceanological institute FEBRAS, Vladivostok;

²Biomedicine School of Far East Federal University, Vladivostok, e-mail: vum77@mail.ru;

³Institution of the Russian academy of sciences A.V. Zhirmunsky institute of marine biology FEBRAS, Vladivostok

In this work we presented the results of the study on administration of the extract from viburnum «Kalifen®» as prophylactic remedy for prevention of disturbances of the antioxidant defense system in medical doctors during its professional activity. It was studied the biochemical indexes of the blood of medical doctors of 40–50 years old: biochemists, surgeries, resuscitation specialists. The reference group consists of 20 healthy female donors of comparable age with clinical series. Before the start of experiment in blood of clinical series we noted the increasing of superoxide dismutase activity, the reduction of glutathione peroxidase activity and the level of reduced glutathione and antiradical activity. Obtained results indicate the stress of the antioxidant defense system of the organism and activation of lipids peroxidation processes. During 6 weeks clinical series was proposed to take 2,5 ml of Kalifen a day, which is equal to the dosage of 100 mg of total polyphenols. Administration of Kalifen followed with normalization of the studied biochemical indexes of antioxidant defense system of the organism of clinical series. Obtained results showed the efficacy of administration of the herbal polyphenol preparation «Kalifen» for the prophylactic of stress disorder of metabolic reactions of the organism, caused by toxic agents, physical and emotional load at medical doctors of different specialties.

Keywords: stress, doctors, vegetable polyphenols, antioxidant protection, extract from a viburnum, blood

Стремительное развитие современного общества ведет к тому, что люди массово и все чаще сталкиваются с различного рода стрессовыми, субэкстремальными и экстремальными факторами. Существует целый ряд профессий, в которых эти воздействия на трудящихся имеют максимальную концентрацию, что вызывает необходимость из-

учения их влияния на организм с целью профилактики и нейтрализации. На работников медицинской сферы (биохимиков, хирургов, анестезиологов и др.) оказывают непосредственное или опосредованное влияние химические (наркотические смеси, йод, химические реактивы и др.) и физические факторы (вынужденное длительное статическое

положение) производственного характера. Также работники этой социально значимой профессии ежедневно подвергаются психоэмоциональному стрессу, обусловленному ответственностью за здоровье и жизнь других людей [2, 4, 7]. Несмотря на различные комбинации стресс-формирующих факторов, основа биохимического механизма метаболических нарушений в организме человека имеет универсальный характер. На первом этапе наблюдается напряжение системы антиоксидантной защиты вследствие увеличения индукции свободных радикалов при окислении катехоламинов в печени цитохромом Р-450. При хроническом воздействии стресса наступает предел прочности системы и запускается механизм перекисного окисления липидов, из-за чего нарушается пространственно-структурная целостность мембран, их проницаемость и функционирование мембраносвязанных ферментных комплексов. В итоге истощается резерв адаптации и формируется оксидативный стресс, который обуславливает стрессорные заболевания или болезни адаптации (синдром хронической усталости, язвы желудочно-кишечного тракта, гипертоническая болезнь, атеросклероз и др.) [6]. Профилактика и лечение стрессов – одна из актуальных проблем современной медицины. Одним из путей восстановления нарушенных стрессом метаболических реакций организма является использование растительных полифенольных комплексов, обладающих высокой антирадикальной и антиоксидантной активностью, то есть способностью эффективно инактивировать высокотоксичные гидроксил-радикалы, пероксинитрит, синглетный кислород, перекиси липидов, а также свободные радикалы. Это природные биологически активные вещества, которые входят в состав наземных растений, ягод и плодов, традиционно употребляемых человеком в пищу и эволюционно адаптированных для него (виноград, ягоды, яблоки, какао, вино, сидр и т.д.) [11]. В связи с этим был создан и предлагается к употреблению экстракт из отжима ягод калины (*Viburnum Sargentii Koehne*) «Калифен®» (свидетельство на товарный знак № 228327, ТУ 9168-079-00480052-07), запатентованный как средство, обладающее антирадикальной активностью (патент № 2220614). Калифен – это водно-спиртовый экстракт (40%), который представляет собой композицию различных классов веществ: полифенолов (лейкоантоцианы, катехины и их полимерные формы, олигомерные танины, лигнин, флавонолы), органических кислот (фумаровая, аскорбиновая, глицериновая, галактуронозная и др.),

свободных аминокислот (гистидин, аргинин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, треонин, серин, глицин, цистеин, метионин, изолейцин, тирозин и др.), сахаров (сахароза, рафиноза) и других органических соединений. Полифенолы составляют свыше 60% сухого остатка экстракта.

Целью исследования явилось изучение нарушений показателей системы антиоксидантной защиты организма в крови врачей и их коррекция экстрактом из калины «Калифен®».

Материалы и методы исследования

Суховоздушное сырье (оси соцветий, кожица, косточки калины) экстрагировали 40% этиловым спиртом методом реперколяции. Выход экстракта составлял 1 л на 1 кг сырья. Проведено обследование женщин-врачей лечебно-профилактических учреждений г. Владивостока в возрасте 40–50 лет. В 1-ю группу (контрольную) включено 20 здоровых доноров – женщин сопоставимого с обследуемыми возраста; во 2-ю группу – 10 врачей-биохимиков, 3-ю группу – 10 врачей-хирургов, 4-ю группу – 10 врачей-реаниматологов, подвергающихся в течение рабочего дня комплексному стрессовому воздействию (химический, физический, психоэмоциональный, напряженность трудового процесса и др.). После биохимического исследования крови обследуемым 2-й, 3-й и 4-й групп было предложено ежедневно утром после еды принимать в течение 6 недель по 2,5 мл калифена. Доза в 2,5 мл соответствует профилактической дозе в 100 мг общих полифенолов в сутки [3]. Состояние системы антиоксидантной защиты оценивали по величине антирадикальной активности крови [12], активности супероксиддисмутазы [6], глутатионпероксидазы [8, 9], уровня восстановленного глутатиона, малонового диальдегида [5]. Обработку результатов проводили с использованием статистического пакета InStat 3.0 (GraphPad Software Inc. USA, 2005) со встроенной процедурой проверки соответствия выборки закону нормального распределения. Для определения статистической значимости различий в зависимости от параметров распределения использовали параметрический t-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Исследование одобрено Комиссией по вопросам этики Тихоокеанского океанологического института им. В.И. Ильичева ДВО РАН и проведено в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации (2008 г.).

Результаты исследования и их обсуждение

При первичном биохимическом исследовании крови врачей (2-я, 3-я и 4-я группы до приема калифена) наблюдалось статистически достоверное увеличение уровня малонового диальдегида, по сравнению с контролем: у биохимиков на 92%, у хирургов и реаниматологов в 2 раза, что свидетельствует об активации перекисного окисления липидов (таблица).

Уменьшение величины антирадикальной активности на 24,9; 26,35 и 24,2% соответственно, а также повышенная активность супероксиддисмутазы на 11,2; 11,2 и 10,7%

говорит о напряжении системы антиоксидантной защиты организма обследуемых. Обнаружена низкая активность ключевого фермента глутатионового звена – глутатион-пероксидазы на 22,9; 21,0; 33,4% соответственно. Одновременно отмечалось

снижение уровня восстановленного глутатиона на 40,6; 42,2; 38,7%. Из полученных результатов следует, что у врачей изученных специальностей в результате воздействия производственных факторов сформировался оксидативный стресс.

Биохимические показатели крови врачей различных специальностей до и после приема калифена (M ± m)

| Группы | МДА, нмоль/мл плазмы | АРА, ед. тролокса/мл плазмы | СОД, усл. ед. | Г-SH, мкмоль/г Hb | ГП, нмоль/мин/мл плазмы |
|----------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 1 группа контроль | 2,38 ± 0,08 | 12,27 ± 0,09 | 764,3 ± 5,9 | 6,35 ± 0,64 | 54,02 ± 2,48 |
| <i>2-я группа, врачи-биохимики</i> | | | | | |
| До приема | 4,57 ± 0,26 ³ | 9,22 ± 0,25 ³ | 849,7 ± 10,1 ³ | 3,77 ± 0,37 ³ | 66,42 ± 5,36 ² |
| После приема | ¹ 2,68 ± 0,20 | ³ 12,32 ± 0,17 | ² 780,9 ± 6,95 | ² 6,34 ± 0,50 | ³ 55,04 ± 3,70 |
| <i>3-я группа, врачи-хирурги</i> | | | | | |
| До приема | 4,82 ± 0,23 ³ | 9,53 ± 0,14 ³ | 849,6 ± 9,33 ³ | 3,67 ± 0,45 ³ | 65,40 ± 4,19 ³ |
| После приема | ² 3,02 ± 0,31 | ³ 12,36 ± 0,07 | ³ 784,68 ± 3,58 | ¹ 6,37 ± 0,68 | ³ 56,54 ± 2,83 |
| <i>4-я группа, врачи-реаниматологи</i> | | | | | |
| До приема | 4,83 ± 0,19 ³ | 9,28 ± 0,22 ³ | 846,4 ± 8,1 ³ | 3,89 ± 0,23 ³ | 67,08 ± 4,24 ³ |
| После приема | ³ 2,74 ± 0,21 | ³ 12,47 ± 0,18 | ³ 743,1 ± 10,2 | ³ 6,64 ± 0,51 | ³ 55,41 ± 3,49 |

Пр и м е ч а н и е. Различия статистически значимы при: ¹ – p < 0,05; ² – p < 0,01; ³ – p < 0,001. Цифры справа – по сравнению с группой 1 (контроль), слева – по сравнению с группой 2 (до приема калифена). МДА – малоновый диальдегид, АРА – антирадикальная активность, СОД – супероксиддисмутаза, Г-SH – восстановленный глутатион, ГП – глутатионпероксидаза.

После приема профилактической дозы калифена в течение 6-ти недель изученные биохимические показатели крови нормализовались. В то же время при их сравнении с такими величинами до приема калифена, отмечались статистически достоверные различия. Так, наблюдалось снижение уровня малонового диальдегида в крови врачей-биохимиков на 58,6%, врачей-хирургов – на 62,6%, врачей-реаниматологов – на 43,6%. Активность глутатион-пероксидазы в крови врачей снизилась соответственно на 17,1; 13,6 и 17,4%. Активность супероксиддисмутазы снизилась соответственно на 8,1; 6,6 и 12,2%. При этом после приема калифена уровень восстановленного глутатиона повысился на 68,2; 73,6; 70,7%, а величина антирадикальной активности также возросла на 33,6; 29,7; 34,4%.

Таким образом, прием калифена в течение 6 недель сопровождался восстановлением показателей системы антиоксидантной защиты до контрольных значений в крови врачей изученных специальностей. Известно, что растительные полифенолы, входящие в состав калифена, имеют способность превращаться в относительно стабильный феноксил-радикал, который

улавливает свободные кислородные и пероксильные радикалы. Это свойство полифенолов в значительной степени снижает нагрузку на систему антиоксидантной защиты и, таким образом, препятствует ее истощению. Кроме этого, растительные полифенолы сдерживают процессы перекисного окисления липидов и снимают состояние оксидативного стресса [11, 12]. Данный феномен обусловлен тем, что, взаимодействуя с поверхностью мембран, они способны образовывать мономолекулярные слои, увеличивающие прочность поверхностного слоя клеток и, соответственно, снижающие возможность атаки радикалами [1].

Выводы

1. Установлено, что в процессе трудовой деятельности на врачей лечебно-профилактических учреждений (биохимики, хирурги, реаниматологи) действует целый ряд неблагоприятных стрессовых факторов (химические, физические, психоэмоциональные), что сопровождается изменениями показателей антиоксидантной защиты организма и активацией перекисного окисления липидов.

2. Выявлен нормализующий эффект профилактического приема растительного полифенольного препарата «Калифен®» на показатели системы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов в крови врачей-биохимиков, хирургов и реаниматологов.

3. Отжим после отделения сока ягод калины является перспективным видом сырья для получения стресс-протекторных препаратов, содержащих флавоноиды.

Список литературы

1. Афанасьева Ю.Г., Фахретдинова Е.Р., Спирихин Л.В., Насибуллин Р.С. О механизме воздействия некоторых флавоноидов с фосфатидилхолином клеточных мембран // Хим.-фарм. журнал. – 2007. – Т. 41, № 7. – С. 12–14.
2. Бектасова М.В., Шепарев А.А., Ластова Е.В., Потапенко А.А. Причины нарушения здоровья медицинских работников лечебно-профилактических учреждений г. Владивостока // Медицина труда и пром. экология. – 2006. – № 12. – С. 18–20.
3. Венгеровский А.Н., Маркова И.В., Саратиков А.С. Доклиническое изучение гепатозащитных средств // Ведомости фарм. комитета. – 1999. – № 2. – С. 9–12.
4. Измеров Н.Ф. Роль профпатологии в системе медицины труда // Медицина труда и пром. экология. – 2008. – № 11. – С. 1–4.
5. Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А., Янькова В.И. Руководство по методам исследования параметров системы «Перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в биологических жидкостях. – Владивосток: Изд-во Дальневосточного университета, 2003. – С. 45–48.
6. Комиссарова Е.М., Шпагина Л.А., Позднякова С.К., Юдина А.А. Характеристика липидного спектра крови и состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у медицинских работников с артериальной гипертензией // Медицина труда и пром. экология. – 2010. – № 5. – С. 22–27.
7. Труфанова Н.Л., Потеряева Е.Л., Крашенинина Г.И., Аверьянова Т.А. Особенности формирования патологии у медицинских работников многопрофильной больницы // Медицина труда и пром. экология. – 2010. – № 8. – С. 27–31.
8. Buelge J.A., Aust S.D. Microsomal lipid peroxidation // Methods Enzymol. – 1978. – Vol. 52. – P. 302–310.
9. Lawrence R.A., Burk R.F. Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1976. – Vol. 71, № 4. – P. 952–958.
10. Paoletty F., Adinucci D., Mocali A., Caparrini A. A sensitive spectrophotometric method for the determination superoxide dismutase activity in tissue extracts // Anal. Biochem. – 1986. – Vol. 154. – P. 536–541.
11. Pignatelli P., Ghiselli A., Buchetti B. et al. Polyphenols synergistically inhibit oxidative stress in subjects given red

and white wine // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 188, № 1. – P. 77–83.

12. Re R., Pellegrini N., Proteggente A. et al. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay // Free Radic. Biol. Med. – 1999. – Vol. 26, № 9–10. – P. 1231–1237.

References

1. Afanas'eva Yu.G., Fahretidnova E.R., Spirihin L.V., Nasibullin R.S., Khim.-farm. zhurn., 2007, T. 41, no. 7, pp. 12–14.
2. Bektasova M.V., Sheparev A.A., Lastova E.V., Potapenko A.A., Medicina truda i prom. ekologiya, 2006, no. 12, pp. 18–20.
3. Vengerovsky A.N., Markova I.V., Saratikov A.S., Vedomosti farm. Komiteta, 1999, no. 2, pp. 9–12.
4. Izmerov N. F., Medicina truda i prom. ekologiya, 2008, no. 11, pp. 1–4.
5. Novgorodceva T.P., Endakova E.A., Yan'kova V.I. Rukovodstvo po metodam issledovaniya parametrov sistemy «Perekisnoe okislenie lipidov – antioksidantnaya zashita v biologicheskikh zhidkostyah», Vladivostok: Izd-vo Dal'nevostochnogo universiteta, 2003, pp. 45–48.
6. Komissarova E.M., Shpagina L.A., Pozdnyakova S.K., Yudina A.A., Medicina truda i prom. ekologiya, 2010, no. 8, pp. 22–27.
7. Trufanova N.L., Poteryaeva E.L., Kroshininina G.I., Averyanova T.A., Medicina truda i prom. ekologiya, 2010, no. 8, pp. 27–31.
8. Buelge J.A., Aust S.D., Methods Enzymol., 1978, Vol. 52, pp. 302–310.
9. Lawrence R.A., Burk R.F., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1976, Vol. 71, no. 4, pp. 952–958.
10. Paoletty F., Adinucci D., Mocali A., Caparrini A., Anal. Biochem., 1986., Vol. 154, pp. 536–541.
11. Pignatelli P., Ghiselli A., Buchetti B. et al., Atherosclerosis, 2006, Vol. 188, no. 1, pp. 77–83.
12. Re R., Pellegrini N., Proteggente A. et al., Free Radic. Biol. Med., 1999, Vol. 26, no. 9–10, pp. 1231–1237.

Рецензенты:

Богданович Л.Н., д.б.н., заведующая лабораторией инновационных медико-биологических исследований и технологий, ФГБУЗ «Медицинское объединение» ДВО РАН, г. Владивосток;

Палагина М.В., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией фундаментальных и прикладных проблем товароведения, Школа экономики и менеджмента Дальневосточного федерального университета, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 10.12.2014.