

КОРРЕКЦИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

А. Д. Беляевский, А. С. Согилян, З. А. Немкова,
М. Ю. Каминский, С. А. Аникеева

Ростовский государственный медицинский университет, кафедра анестезиологии и реаниматологии;
МУЗ дорожной клинической больницы на станции Ростов-главный

Correction of Free Radical Lipid Oxidation in Internal Female Genital Inflammatory Diseases

A. D. Belyaevsky, A. S. Sogikyan, Z. A. Nemkova, M. Yu. Kaminsky, S. A. Anikeyeva

Department of Anesthesiology and Reanimatology, Rostov-on-Don State Medical University;
Railway Clinical Hospital at the Main Rostov Railway Station, Rostov-on-Don

Освещается специфический взгляд на механизм формирования устойчивости воспалительного процесса в женской половой сфере к лечебному воздействию и на роль фактора активации свободнорадикальных процессов в патогенезе заболевания. Акцентируется внимание на значимости мероприятий по снижению проницаемости клеточных мембран путем коррекции их структурно-функционального состояния антиоксидантами. **Ключевые слова:** воспалительные процессы внутренних женских половых органов, перекисное окисление липидов, состояние антиоксидантной защиты, структурно-функциональное состояние клеточных мембран.

The paper describes a specific view on the mechanism responsible for development of the resistance of an inflammatory process in the female genital tract to drugs and on the role of a free radical process activation factor in the pathogenesis of the disease. Emphasis is laid on the importance of measures to diminish cell membrane permeability, by correcting their structural and functional states with antioxidants. **Key words:** inflammatory processes in the female genital organs, lipid peroxidation, antioxidative defense, cell membrane structural and functional state.

Воспалительные процессы в женской половой сфере прочно удерживают первое место в структуре гинекологических заболеваний [1] и в настоящее время начинают переходить в разряд доминирующей нозологической формы, становясь нередко причиной формирования критических ситуаций [2, 3]. Свойственное данной патологии продолжительное «сосуществование» во взаимосвязи и взаимозависимости макро- и микроорганизмов способствует выработке устойчивого стереотипа в их взаимоотношениях, проявляющегося на клеточном и субклеточном уровнях и делающего организм женщин малочувствительным к лечебному воздействию обычными средствами и методами из-за изменений в структурно-функциональном состоянии клеточных мембран. Зависимость последнего от процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты организма теоретически обосновывает возможность корректирующего влияния экзогенных антиоксидантов на результаты лечения больных с рассматриваемой патологией.

Материалы и методы

Анализируется опыт лечения 38 больных в возрасте 22–26 лет с воспалением придатков матки, подвергавшихся комплексной терапии в соответствии с общепринятым стандартом, у кото-

рых изучена двухнедельная динамика процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояния антиоксидантной защиты (АОЗ) отдельно в эритроцитах и плазме. Исследовали уровни диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), шиффовых оснований (ШО), активность каталазы (КА), супероксиддисмутазы (СОД), концентрация церулоплазмينا (ЦП) плазмы, суммарная пероксидазная активность (СПА) последней и уровень внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ). Параллельно анализировали структурно-функциональное состояние эритроцитарных мембран, определяемое с помощью флуоресцентного зонда пирена. 26 человек из числа указанных (исследуемая группа) подвергли экзогенному воздействию антиоксидантами различной мощности, подбираемыми в зависимости от степени обнаруживаемой активации ПОЛ и истощенности эндогенной АОЗ. В 6-и случаях использовали реамберин («Полисан», С-Пб.) (по 400,0 мл, в/в кап.), в 16-и — цитофлавин («Полисан», С-Пб.) (по 0,15 мл/кг на 5% р-ре глюкозы, в/в кап.) и в 4-х случаях — сочетание цитофлавина с берлитионом [берлитион («Берлин-Хеми», Германия) применяли по 300 мг, разведенных в 250,0 мл физ. р-ра, в/в кап.]. Для лучшего восприятия эффектов экзогенного антиоксидантного воздействия создавался нейропептидный биорегуляторный фон кортексином («Герофарм», С-Пб.) (по 20 мг в/м в разведении в 10,0 мл физ. р-ра).

Результаты, полученные от остальных 12-и пациентов, служили контролем. Экзогенное антиоксидантное воздействие им не производили и нейропептидный биорегуляторный фон не создавался.

Полученный цифровой материал подлежал статистической обработке на компьютере CRU Pentium III 550/5 12 SE CC2 по программе «Excel-2000» с использованием критерия

Сравнительная оценка нормализующего влияния экзогенных антиоксидантов на некоторые показатели системы ПОЛ/АОЗ к концу второй недели антиоксидантного воздействия, осуществляемого на нейропептидном биорегуляторном фоне

Показатель (единицы измерения)	Значения показателей в группах	
	контрольная группа (n=12)	исследуемая группа (n=26)
Диеновые конъюгаты в эритроцитах (нмоль/мг Hb)	7,04±0,68	6,12±0,62; <i>p</i>
Малоновый диальдегид в эритроцитах (нмоль/мг Hb)	3,18±0,37	2,88±0,36
Каталаза эритроцитов (нмольH ₂ O ₂ /мг Hb/мин)	29,36±2,84	25,83±2,07; <i>p</i>
Каталаза плазмы (нмольH ₂ O ₂ /мл)	5,88±0,51	5,53±0,46; <i>p</i>

Примечание. *p* — достоверность изменений (*p*<0,05) в сравнении с контролем.

Стьюдента (*t*) и непараметрического рангового критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

В процессе анализа полученных данных установлено, что воспалительные заболевания внутренних женских половых органов характеризуются умеренно выраженной исходной активацией процессов ПОЛ с синхронным истощением эндогенного антиоксидантного потенциала. В контрольной и исследуемой группах констатируется увеличение средних значений ДК до 6,84±0,47 нмоль/мгHb в эритроцитах и до 16,07±1,84 нмоль/мл в плазме при норме, соответственно: 5,79±0,54 нмоль/мгHb и 12,38±1,71 нмоль/мл. Стабильное, хотя и нерезко выраженное увеличение концентрации ДК, как продукта раннего реагирования, свидетельствует о постоянно сохраняющейся повышенной активности процессов ПОЛ, провоцируемой воспалительным процессом, и о стабильной «подпитке» гуморальных сред организма свежими продуктами данной разновидности метаболизма.

Изменения в иных показателях ПОЛ — уровне МДА (промежуточном продукте ПОЛ), концентрации ШО (продукте позднего реагирования) также имеют место, но увеличение их концентрации отражает не столько активность процесса, сколько стабильность вовлечения в перекисное окисление липидных компонентов различных морфологических структур и, в первую очередь, клеточных мембран.

Сниженным оказывается эндогенный антиоксидантный потенциал. При этом констатируется асинхронность в изменении внутри- и внеклеточного содержания КА. Четкое снижение активности внутриклеточной КА до 22,36±2,06 нмольH₂O₂/мгHb/мин (в норме — 27,61±2,78 нмольH₂O₂/мгHb/мин) сочетается с повышением ее концентрации (правда, нерезко выраженным — до 5,84±0,52 нмольH₂O₂/мл; в норме — 5,70±0,48 нмольH₂O₂/мл) в плазме. Данная асинхронность в распределении КА по внутриклеточному и внеклеточному секторам в сочетании с констатацией умеренного увеличения СПА плазмы (2,03±0,09 ед. опт. пл. / мл; в норме — 1,72±0,08 ед. опт. пл. / мл; *p*<0,05) и стабильного, хотя и незначительного повышения концентрации ВЭГ (1,98±0,24 мкМ/л; в норме — 1,46±0,20 мкМ/л) свидетельствуют о снижении устойчивости эритроцитарных мембран по отношению к миграционным процессам и являются отражением активации процессов ПОЛ в их липидных компонентах.

Увеличение степени проницаемости мембран эритроцитов подтверждается повышением коэффициента эксимеризации зонда пирена *F_э/F_м* при длинах волн возбуждающего света 334 и 282 нм [*F_э/F_м* (334) и *F_э/F_м* (282)], соответственно, до 0,82±0,08 (в норме — 0,78±0,02) и до 1,17±0,09 (в норме — 0,94±0,04)]. Поскольку данный коэффициент находится в обратной зависимости от микровязкости липидного бислоя [4], то есть основания считать, что в эритроцитарной мембране имеет место снижение микровязкости (т. е. повышение текучести) данного бислоя и зон белок-липидных контактов. Констатированное при этом уменьшение эффективности безызлучательного переноса энергии электронного возбуждения с мембранных белков в липидный матрикс [параметр *F_о-F/F_о* снизился с 0,16±0,006 (в норме) до 0,148±0,006 (в контрольной группе)] свидетельствует о снижении степени погружения белков в последний.

Это дает основания считать, что обычное лечение, соответствующее общепринятому стандарту и не предусматривающее целенаправленное антиоксидантное воздействие на нейропептидном биорегуляторном фоне, способствует лишь некоторому улучшению значений исходных показателей, и конечные результаты двухнедельной терапии отличаются от приведенных цифр не существенным их уменьшением.

Иная картина констатируется в исследуемой группе. Используя антиоксидантные средства различной мощности и применяя их сообразно выраженности проявлений окислительного стресса, нам во всех случаях удалось, если не нормализовать течение свободнорадикальных процессов, то привести их в относительно спокойное русло. Имевший место в контрольной группе разброс средних значений маркеров системы ПОЛ/АОЗ, затруднявший к концу первой недели курса интенсивной терапии получение статистически достоверных данных, к исходу второй недели в исследуемой группе стал менее выраженным. Правда, полной нормализации уровней маркеров системы ПОЛ/АОЗ к исходу второй недели достигнуть не удалось, и значения всех трех маркеров ПОЛ (ДК, МДА, ШО) оставались в 1,2–1,3 раза выше нормы при сохранении признаков истощения антиоксидантных резервов (см. таблицу). Концентрация ДК в эритроцитах к концу двухнедельного курса комплексной интенсивной терапии (ИТ) с использованием индивидуально подобранных антиоксидантов сохранилась в исследуемой группе на уровне 6,12±0,62 нмоль/мг Hb (в контрольной группе —

7,04±0,68 нмоль/мг Нв; $p<0,05$). Уровень МДА оказался равным 2,88±0,36 нмоль/мг Нв (в контроле — 3,18±0,37 нмоль/мг Нв; $p>0,05$). Уровень шиффовых оснований существенных отличий от результатов контрольной группы не претерпел.

В ферментативной антиоксидантной защите различия оказались более существенными, в особенности в распределении КА по секторам. Приближение к нормальным значениям концентрации внутриклеточной КА (25,83±2,07 нмоль H_2O_2 /мг Нв/мин; в контроле — 29,36±2,84 нмоль H_2O_2 /мг Нв/мин, $p<0,05$; в норме — 27,61±2,78 нмоль H_2O_2 /мг Нв/мин) при отсутствии факта ее повышения в плазме (5,53±0,46 нмоль H_2O_2 /мл; в контроле — 5,88±0,51 нмоль H_2O_2 /мл, $p<0,05$; в норме — 5,70±0,48 нмоль H_2O_2 /мл) свидетельствует о сохранении структурно-функциональной прочности эритроцитарной мембраны. Подтверждает такую точку зрения факт сравнительно невысокой концентрации ВЭГ (1,89±0,26 мкМ/л; в норме — 1,46±0,20 мкМ/л), сочетаемый с несильно выраженным повышением СПА плазмы (1,90±0,09 ед. опт. пл. / мл; в норме — 1,72±0,08 ед. опт. пл. / мл). При этом констатируется уменьшение текучести (микровязкости) липидного бислоя [F_3/F_m (334)] с 0,82±0,08 в контрольной группе до 0,73±0,13 отн.ед. в исследуемой и аннулярных (кольцевых) липидов [F_3/F_m (282)] с 1,17±0,09 до 1,07±0,15 отн.ед. Возрос в исследуемой группе параметр F_o-F/F_o с 0,148±0,006 отн.ед. до 1,52±0,02 отн.ед., что свидетельствует о положительных сдвигах в механизмах погружения белков в липидный матрикс. В целом, это «вписывается» в представление о лучшей сохранности структуры и функции мембран эритроцитов у больных исследуемой группы в сравнении с контрольной.

Отмеченная динамика названных показателей сопровождалась положительными сдвигами в клинических проявлениях. Если в контрольной группе к концу двухнедельного срока лечения полное прекращение болей констатировано всего в одном случае из 12-и (8,3%), снижение их интенсивности — в 8-и случаях (66,7%) и отсутствие существенного эффекта — в 3-х наблюдениях (25,0%), то в исследуемой группе распределение соответствующих показателей было иным. Полное прекращение болей зарегистрировано у 8-и пациенток из 26-и (30,8%), уменьшение интенсивности — у 18-и больных (69,2%). Отсутствие лечебного эффекта не констатировано ни в одном из наблюдений.

Накопленный в литературе научный потенциал позволяет интерпретировать констатированные нами положительные сдвиги в системе ПОЛ/АОЗ при использовании экзогенных антиоксидантов.

На основании изложенного есть основания более осознанно трактовать механизм действия применяемых в гинекологии при лечении воспалительных заболеваний женской половой сферы ряда антибактериальных препаратов — таких как абактал, амоксиклав, гентамицин, канамицин, линкомицин, метрогил, цефазолин, цефотаксим. Выявление в последние годы у них антирадикальной активности [4, 5] заставляет по-иному относиться к обоснованности их применения и к значи-

мости антирадикальной защиты в комплексной ИТ рассматриваемой патологии вообще.

Поскольку в наших исследованиях не предусматривалось получение контрольных данных о влиянии экзогенных антиоксидантов на изучаемые процессы в условиях отсутствия нейропептидного фона, мы имеем возможность судить о роли последнего только на основании сведений, почерпнутых из источников литературы. В многофакторных механизмах реализации эффектов кортексина одна из ведущих ролей применительно к рассматриваемой патологии принадлежит, судя по этим данным, участию нейропептида по принципу обратной связи в регуляции гормонального обмена. На эту особенность действия нейропептидов еще в 1993 году обратили внимание П. К. Климов и Г. М. Барашкова [6]. Вовлеченность в рассматриваемый патологический процесс гормональных желез женской половой сферы дает теоретическое обоснование возможности и вероятности такого механизма воздействия нейропептида. Целесообразность создания в организме нейропептидного биорегуляторного фона обосновывается еще и тем обстоятельством, что при воспалительных заболеваниях внутренних женских половых органов констатируется хаос в распределении эндогенных ферментативных антиоксидантов, в первую очередь — КА и СОД (происходит специфическое перераспределение их концентрации в средах организма) [12, 13]. Именно в таких случаях, вероятно, следует говорить о так называемом «частном нозоморфозе» как проявлении патоморфоза вообще [8]. В этом аспекте представляется возможность путем коррекции окислительных процессов воздействовать на иммунный статус организма. Подобные взгляды в настоящее время разделяются многими учеными [2, 3, 5, 10, 14], хотя основы такой мировоззренческой позиции были заложены еще в 1992 году Г. М. Савельевой и Л. В. Антоновой [3]. Результаты проведенных нами исследований являются дополнительным подтверждением правильности данного представления.

Выводы

1. Устойчивость стереотипа во «взаимоотношениях» макро- и микроорганизмов при воспалительных заболеваниях внутренних женских половых органов проявляется существенными изменениями в течение свободнорадикальных процессов, что придает особую значимость экзогенному антиоксидантному воздействию.

2. Активация свободнорадикальных процессов отрицательно влияет на структурно-функциональное состояние клеточных мембран и создает условия для относительно свободной миграции компонентов внутри- и внеклеточной сред организма через клеточную мембрану.

3. Целенаправленная терапия экзогенными антиоксидантами, осуществляемая на фоне нейропептидной биорегуляции кортексином, способствует снижению степени выраженности свободнорадикальных процессов, лучшей сохранности белково-липидных компонентов клеточных мембран, снижению проницаемости последних для внутри- и внеклеточных ингредиентов.

Литература

1. *Медведев Б. И., Казачкова Э. К., Казачков Е. Л.* Воспалительные заболевания матки и придатков в свете учения о патоморфозе. Акушерство и гинекология 2001; 5: 39–42.
2. *Батырова А. К., Мезинова Н. Н., Шаронина Л. Б.* О диагностическом и практическом значении иммунологических исследований у женщин с воспалительными процессами придатков матки. Там же 1991; 5: 71–74.
3. *Савельева Г. М., Антонова Л. В.* Итоги дискуссии по проблеме «Острые воспалительные заболевания придатков матки». Там же 1992; 3 (7): 52–54.
4. *Добрецов Г. Е.* Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. М.: Наука; 1989.
5. *Хамдьянова А. У.* Клиническое значение исследования свободнорадикального окисления и возможности его фармакологической коррекции у больных с хроническим рецидивирующим воспалением придатков матки. Рос. вестн. акушера-гинеколога 2004; 4 (1): 3–7.
6. *Климов П. К., Барацкова Г. М.* Эндогенные пептиды как единая система регуляторных веществ. Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова 1993; 79 (3): 80–87.
7. *Шатунова Е. П.* Дифференцированный патогенетический подход к лечению воспалительных образований придатков матки. Автореф. дис.... д-ра мед.наук. Самара; 2002.
8. *Медведев Б. И., Астахова Т. В., Казачкова Э. А., Казачков Е. Л.* Тубоовариальные воспалительные образования: нозологический и терапевтический аспект и проблемы. Акушерство и гинекология 1991; 2: 64–66.
9. *Бочкарев Е. Г., Сергеев Ю. В.* Влияние на иммунную систему препаратов, обладающих антиоксидантными и антигипоксантами свойствами. Иммунология, аллергология, инфектология 2000; 4: 8–14.
10. *Горин В. С., Серов В. Н., Семенов Н. Н., Шин А. П.* Диагностика и лечение послеродового эндометрита. Акушерство и гинекология 2001; 6: 10–14.
11. *Земсков А. М., Земсков В. М., Ворновский В. А., Новикова Л. А.* Биохимическая составляющая иммунопатологии. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2000; 4: 37–47.
12. *Симанчева Н. В.* Метаболическая коррекция в комплексном лечении хронических неспецифических воспалительных заболеваний матки и придатков. Автореф. дис.... д-ра мед.наук. Краснодар; 2002.
13. *Шатунова Е. П.* Сравнительные микробиологические исследования у больных с сальпингоофоритами. Журн. акушерства и женских болезней 2002; 1 (1): 53–55.
14. *Ames B. N., Shigenada M. K., Hagen T. M.* Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993; 90 (17): 7915–7922.

Поступила 29.05.07

План научно-организационных мероприятий ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН в 2008 году

Март

Сертификационный курс анестезиологов-реаниматологов.

Школы-семинары:

- Патифизиология, клиника и лечение острой дыхательной недостаточности в критических состояниях;
- Экстракорпоральное очищение крови при критических состояниях;
- Интенсивная помощь в акушерстве;
- Питание в критических состояниях;
- Центральная нервная система у больных в критических и постреанимационных состояниях;
- Реаниматология на догоспитальном этапе;
- Кардиологические аспекты реаниматологии.

Апрель

Симпозиум «Фармакокоррекция гипоксии критических состояний» в рамках XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

Июнь

Международный симпозиум «Острая дыхательная недостаточность».

Ноябрь

Конференция с международным участием «Новые технологии в анестезиологии-реаниматологии».

Сертификационный курс анестезиологов-реаниматологов.

Школы-семинары:

- Патифизиология, клиника и лечение острой дыхательной недостаточности в критических состояниях;
- Экстракорпоральное очищение крови при критических состояниях;
- Интенсивная помощь в акушерстве;
- Питание в критических состояниях;
- Центральная нервная система у больных в критических и постреанимационных состояниях;
- Реаниматология на догоспитальном этапе;
- Кардиологические аспекты реаниматологии.

Декабрь

Конференция молодых ученых «Современные методы диагностики и лечения в экспериментальной и клинической реаниматологии».

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН

Адрес: 107031, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2.

Тел./факс: (495) 650-96-77. E-mail: niiorramn@mediann.ru