На правах рукописи

ЕГОРОВА Инна Анатольевна

ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ЖЕНЩИН НА ФОНЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

03.01.04 – биохимия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Быков Илья Михайлович.

Научный консультант: доктор медицинских наук, доцент
Крутова Виктория Александровна.

Официальные оппоненты:

Никулина Дина Максимовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической химии, заведующая кафедрой;

Бондарь Татьяна Петровна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической биохимии, заведующая кафедрой.

Ведущая организация:
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 17 апреля 2019 года в 13.00 час. на заседании диссертационного совета Д 208.038.02 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, Краснодар, ул. Седина, 4, тел. (861) 2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (http://www.ksma.ru) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан "____" _____ 2019 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д208.038.02
доктор медицинских наук,
доцент Лапина Наталья Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В структуре гинекологических заболеваний воспалительные заболевания органов малого таза занимают первое место по распространенности, составляя более 60 % амбулаторных и до 30 % стационарных больных. Этим термином объединяют целый спектр воспалительных заболеваний верхнего отдела женского репродуктивного тракта. Хроническая воспалительная болезнь матки, сальпингит и оофорит занимают лидирующие позиции в структуре воспалительных заболеваний органов малого таза [D.E. Soper, 2010]. Рассматриваемые заболевания склонны к развитию осложнений, требующих оперативных вмешательств, приводят к бесплодию, внематочной беременности, увеличивают риск развития злокачественных новообразований [R.B. Ness, C. Cottreau, 1999; Teng-Kai Yang et al., 2017]. Основной проблемой является поздняя диагностика и начало лечения, как правило, уже на этапе хронизации патологического процесса. В последнее время также указывается на проблему «омоложения» воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, что вызывает опасения по причине высокой вероятности возникновения нарушений репродуктивной функции [Л.А. Озолиня и соавт., 2013; K. Kitaya et al., 2016]. В современной клинической биохимии актуальным направлением является поиск неинвазивных лабораторных способов диагностики, в том числе с использованием ротовой жидкости. Исследование ротовой жидкости не способно решить все вопросы диагностики гинекологических заболеваний, однако может быть информативным при проведении мониторинга течения и проведения лечения указанных нозологических форм [И.М. Быков и соавт., 2008; Chih-Ko Yeh et al., 2010; Y. Nam et al., 2018]. Также актуальным вопросом является возможность коррекции метаболических нарушений у женщин с вышеуказанными заболеваниями с целью предупреждения обострений заболевания, развития осложнений и увеличения длительности ремиссий. В этой связи представляется актуальным исследование средств антиоксидантной направленности, поскольку окислительный стресс играет одну из ведущих ролей в патобиохимии воспалительных процессов [Н.К. Зенков и соавт., 2010; Y.J. Cho et al., 2018].

Степень разработанности темы. В литературных источниках широко обсуждается вопрос о роли окислительного стресса в развитии и прогрессировании хронических воспалительных процессов эндометрия [О.А. Пересада и соавт., 2012; J. Donnez et al., 2016; K. Kitaya et al., 2018]. Большое количество исследований указывают на то, что дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы является универсальным механизмом развития многих патологических процессов, и воспалительные заболевания органов малого таза не являются исключением. В ряде работ отечественных и зарубежных авторов указано на изменения лабораторных биохимических и биофизических показателей крови больных с сальпингитом, оофоритом, метроэндометритом и другими заболеваниями. Как правило, течение указанных заболеваний сопровождается увеличенными значениями концентрации малонового диальдегида и других продуктов окислительных модификаций липидов и белков [О.С. Городецкая, Р. Чандра-Д'Мелло, 2012; И.Н. Данусевич и соавт., 2016; A.C. Nsonwu-Anyanwu et al., 2011], причем увеличение прямо пропорционально зависит от степени тяжести состояния больных [О.П. Виноградова и соавт., 2013]. Общая антиоксидантная активность, определяемая различ-

ными методами, незначительно снижается или статистически значимо не отличается от значения данного показателя здоровых людей. В ряде работ указывается на наличие нарушений обмена металлов с переходной валентностью, например железа, что может дополнительно стимулировать протекание свободнорадикальных процессов [О.П. Виноградова и соавт., 2013; З.Б. Хаятова и соавт., 2008]. У больных с острыми формами воспалительных заболеваний органов малого таза показана эффективность коррекции окислительных нарушений с использованием тиолового антиоксиданта тиотриазолина [М.С. Чурикова, Г.О. Гречканев, 2013]. В работах [Н.В. Кириллова и соавт., 2017; Л.И. Колесникова и соавт., 2013; N. Yılmaz et al., 2018] указывается на достоверное снижение активности ферментов антирадикальной защиты крови, таких как каталаза, супероксиддисмутаза и параоксаназа, у больных хроническим эндометритом. Между тем, в представленных работах в основном изучается изолированное течение острого или хронического эндометрита и чаще всего отсутствует комплексный подход к оценке различных звеньев прооксидантно-антиоксидантной системы, что не позволяет сформировать полное представление об окислительных нарушениях у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Таким образом, актуальной проблемой является изучение особенностей функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза, а также разработка эффективных схем антиоксидантной коррекции метаболических нарушений у данной категории женщин.

Цель исследования: определить особенности нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса и эндогенной интоксикации у больных с коморбидным течением воспалительных заболеваний органов малого таза в стадии обострения и оценить возможности метаболической коррекции выявленных нарушений.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности функционального состояния прооксидантно-антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости у женщин с хронической воспалительной болезнью матки и при сочетанном ее течении с хроническим сальпингитом и оофоритом в стадии обострения.
2. Оценить выраженность развития эндогенной интоксикации у женщин с хронической воспалительной болезнью матки и при сочетанном ее течении с хроническим сальпингитом и оофоритом в стадии обострения.
3. Проанализировать возможности использования биохимических исследований ротовой жидкости в лабораторной диагностике хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.
4. Оценить эффективность использования средств антиоксидантной направленности (тиосульфата натрия, витаминов А и Е) для коррекции окислительных нарушений и эндогенной интоксикации у женщин с коморбидным течением хронической воспалительной болезни матки, сальпингита и оофорита в стадии обострения.

Научная новизна. На основании полученных данных в исследовании впервые:

1. Проанализированы особенности нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса, в частности образование продуктов окислительных модификаций биомолекул, активность ферментов антирадикальной защиты, содержание не-

которых низкомолекулярных антиоксидантов и общая антиоксидантная активность у больных хронической воспалительной болезнью матки и при коморбидном течении хронического сальпингита и оофорита в стадии обострения.

2. Разработан информативный способ (патент РФ № 2629391), позволяющий объективно оценивать выраженность нарушения окислительного гомеостаза и степень тяжести патологического процесса, в том числе у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза.

3. Проведено исследование уровня эндогенной интоксикации у больных с сочетанным течением хронической воспалительной болезни матки, сальпингита и оофорита в стадии обострения.

4. Проведено комплексное исследование биохимических показателей ротовой жидкости, характеризующих состояние прооксидантно-антиоксидантной системы, а также показаны возможности использования ротовой жидкости для оценки степени тяжести метаболических нарушений и мониторинга течения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

5. Изучено влияние тиосульфата натрия, ретинола и токоферола на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы и уровень эндогенной интоксикации у женщин с коморбидным течением хронической воспалительной болезни матки, сальпингита и оофорита в стадии обострения.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Теоретическая значимость работы заключается в определении особенностей нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса, развития эндогенной интоксикации у больных хронической воспалительной болезнью матки и при коморбидном течении хронического сальпингита и оофорита в стадии обострения. Полученные результаты и сформулированные выводы способствуют расширению представлений о роли окислительного стресса в патогенетических звеньях хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин, что формирует теоретическую основу для разработки и обоснования способов лабораторного мониторинга течения изученных заболеваний и новых схем метаболической коррекции с использованием средств антиоксидантной направленности.

Практическая значимость исследования заключается в выявлении наиболее информативных показателей антиоксидантной системы, интенсивности свободнорадикальных процессов и эндогенной интоксикации, характеризующих выраженность патобиохимических нарушений, которые можно использовать для объективной оценки тяжести патологического процесса у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Так на основании изучения состояния тиоловых групп белков плазмы крови разработан и апробирован на больных хронической воспалительной болезнью матки, хроническим сальпингитом и оофоритом способ оценки резистентности организма к действию прооксидантных факторов (патент РФ № 2629391). Предложенные схемы антиоксидантной коррекции с использованием тиосульфата натрия, витаминов А и Е, позволят повысить эффективность лечения больных воспалительными заболеваниями органов малого таза, снизить риск развития осложнений и увеличить длительность ремиссии.

Методология и методы исследования. Планирование и формирование групп испытуемых лиц, проведение лабораторных исследований, обработка полученных данных проводились соответственно разработанному диссертантом ди-

зайну исследования, для реализации которого были использованы современные биохимические, биофизические и статистические методы, современное оборудование и программное обеспечение. Всего в исследовании принимали участие 154 испытуемые женщины, разделенные на 3 группы: контрольная группа (30 относительно здоровых испытуемых), больные хронической воспалительной болезнью матки в стадии обострения (2-я группа, n = 34), больные с сочетанным течением хронической воспалительной болезни матки, хронического сальпингита и оофорита в стадии обострения (3-я группа, n = 90). Биологический материал (кровь и ротовая жидкость) забирался на момент поступления больных на стационарное лечение и после проведения терапии без дополнительной метаболической коррекции или с введением в схему терапии больных 3-й группы антиоксидантов (тиосульфат натрия, ретинол или токоферол). В крови и ротовой жидкости всех испытуемых лиц определяли общую антиоксидантную активность, концентрацию восстановленного глутатиона, уровень тиоловых групп, активность ферментов антирадикальной защиты (супероксиддисмутазы, каталазы, ферментов метаболизма глутатиона), содержание продуктов окислительных модификаций биомолекул, параметры индуцированной пероксидом водорода хемилюминесценции. Для оценки выраженности эндогенной интоксикации определяли содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в эритроцитах и плазме крови, а также некоторые показатели флуоресценции белков плазмы крови.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Установлено, что у больных с сочетанным течением хронической воспалительной болезни матки, хронического сальпингита оофорита в стадии обострения в 1,5–2,1 раза более высокая интенсивность свободнорадикальных процессов в крови и ротовой жидкости, относительно изолированного течения названных заболеваний органов малого таза.
2. Дисбаланс ферментного звена антиоксидантной системы крови больных с сочетанным течением хронической воспалительной болезни матки с двусторонним хроническим сальпингитом и оофоритом характеризуется увеличением активности каталазы и глутатионпероксидазы на фоне низких значений активности глутатионредуктазы.
3. Уровень эндогенной интоксикации, верифицированный определением содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой, существенно не отличается у больных с изолированным течением хронической воспалительной болезни матки и при сочетанном течении с хроническим сальпингитом и оофоритом.
4. Доказана информативность использования ротовой жидкости в неинвазивной лабораторной диагностике окислительных нарушений у больных с коморбидным течением хронической воспалительной болезни матки, хронического сальпингита и оофорита.
5. Введение в схему метаболической коррекции средств антиоксидантной направленности (тиосульфат натрия, витамины А и Е) способствует устранению дисбаланса, ускорению нормализации прооксидантно-антиоксидантной системы и снижению уровня эндогенной интоксикации у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза в стадии обострения.

Степень достоверности и апробации работы. При выполнении работы использованы современные, информативные и адекватные поставленным задачам

методы исследования. Полученный и анализируемый материал включает достаточное количество лабораторных исследований (154 образца крови и 154 образца ротовой жидкости) изученных групп больных, включая контрольную группу. Результаты исследования обработаны статистически с использованием системы статистического анализа Stat plus v6.5.0.0 (AnalystSoft Inc., США).

Диссертация выполнена в рамках комплексной темы НИР кафедры фундаментальной и клинической биохимии номер государственной регистрации АААА-А17-117060610055-4 («Изучение молекулярных механизмов и разработка инновационных биохимических подходов диагностики, мониторинга и коррекции адаптационного потенциала у лиц, работающих в экстремальных условиях, при высоких физических нагрузках и различных патологических состояниях») в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Результаты выполненной диссертационной работы были доложены и обсуждены на X Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России» (Анапа, Россия, 2016), XI Всемирном конгрессе по ХОБЛ, астме и иммунопатологии, XI съезде аллергологов и иммунологов СНГ (Москва, Россия, 2017), XXIV Всемирном конгрессе по клинической медицине и иммунореабилитации (Дубай, ОАЭ, 2017), XII Всемирный конгресс по ХОБЛ, бронхиальной астме и респираторной аллергии (Дубай, ОАЭ, 2018), Международная конференция «Аллергия, астма, ХОБЛ, Иммунофизиология и иммунореабилитация: инновационные технологии» (Болонья, Италия, 2018).

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертационного исследования были внедрены в учебный процесс кафедры фундаментальной и клинической биохимии, кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Практические результаты диссертации внедрены в научно-исследовательскую и клинико-лабораторную работу ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также в деятельность отделения клинико-лабораторной диагностики Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Публикации. Всего по материалам диссертационной работы опубликовано 12 научных работ, из которых 8 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним, в том числе получен 1 патент.

Личный вклад автора в исследование. Диссертантом проведена разработка дизайна исследования (85 %), проведен поиск и обзор отечественных и зарубежных источников литературы (90 %), лично выполнены все лабораторные исследования, проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов (90 %). Соискатель принимал непосредственное участие в составлении выводов и формулировании научных положений, предложений для внедрения, разработке практических рекомендаций (85 %), написании статей (70 %) и тезисов (84 %), подготовке текста и иллюстративных материалов диссертации (96 %).

Структура и объем диссертационной работы. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения и списка литературы, иллюстрирована 15 таблицами и 26 рисунками. Указатель литературы содержит 125 источников, из которых 61 отечественных и 64 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Fortaleza, 2013), Федеральном законе Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Все обследуемые перед исследованием давали добровольное информированное согласие, в котором максимально доступно были изложены суть исследования, цели, возможные риски. Все испытуемые женщины наблюдались в Клинике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для выполнения поставленных задач были сформированы 3 группы женщин (таблица 1), разделенных на ряд подгрупп (таблица 1). Контрольная группа (1-я группа, группа К) была сформирована из 30 практически здоровых женщин (средний возраст 29,2 ± 2,0 лет), без каких-либо хронических заболеваний в анамнезе или острых заболеваний на момент обследования.

Таблица 1 – Дизайн исследования

<table>
<tr><td rowspan="6">Испытуемые женщины всех групп (n = 154)</td><td colspan="2">Контрольная группа: (1-я группа, 1К, n = 30)</td></tr>
<tr><td>Группа 2: больные хронической воспалительной болезнью матки до (2А) и после терапии (n = 34)</td><td>Стандартная схема терапии (2В, n = 34)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Группа 3: больные хронической воспалительной болезнью матки, хроническим сальпингитом и оофоритом до (3А) и после терапии (n = 90)</td><td>Стандартная схема терапии (3Вст, n = 29)</td></tr>
<tr><td>Стандартная схема терапии + витамины А и Е (3Вае, n = 17)</td></tr>
<tr><td>Стандартная схема терапии + тиосульфат натрия (3Вт, n = 16)</td></tr>
<tr><td>Стандартная схема терапии + витамины А и Е + тиосульфат натрия (3Вает, n = 28)</td></tr>
</table>

Группа 2 была представлена 34 женщинами (средний возраст 30,0 ± 2,1 лет), поступившими на стационарное лечение по поводу обострения хронической воспалительной болезни матки (ХВБМ). Группу 3 составили 90 испытуемых женщин (средний возраст 30,6 ± 2,1 лет), поступивших на стационарное лечение по поводу обострения хронической воспалительной болезни матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом.

Верификация диагнозов проводилась специалистами акушерами-гинекологами клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России на основании критериев диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза.

Больные хронической болезнью матки получали лечение только по стандартным схемам, включающим антибактериальную терапию, противогрибковые

средства, нестероидные противовоспалительные средства и местную терапию – санация влагалища антибактериальными средствами. Больные с сочетанным течением ХВБМ с двусторонним хроническим сальпингитом и оофоритом были разделены на 4 подгруппы:

- женщины 1-й подгруппы получали терапию по стандартной схеме для рассматриваемой нозологической формы (подгруппа 3Вст);
- женщины 2-й подгруппы в дополнение к стандартной схеме лечения получали витамины А 0,055 г/сутки и Е 0,1 г/сутки в составе «Аевит» (подгруппа 3Вае);
- женщины 3-й подгруппы в дополнение к стандартной схеме лечения получали 30 %-й раствор тиосульфата натрия по 10 мл внутривенно (подгруппа 3Вт);
- женщины 4-й подгруппы в дополнение к стандартной схеме лечения получали витамины А 0,055 г/сутки и Е 0,1 г/сутки в составе «Аевит», а также 30 %-й раствор тиосульфата натрия по 10 мл внутривенно (подгруппа 3Вает);

Биологический материал у испытуемых лиц забирался на момент поступления и спустя 12–14 дней, на момент выписки женщин из лечебно-профилактического учреждения.

В качестве материала для биохимических исследований использовали кровь и нестимулированную ротовую жидкость больных. Лабораторные исследования проводили на базе клинико-диагностической лаборатории Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России и лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. В ходе лабораторного этапа исследования было проведено комплексное изучение состояния различных звеньев системы антиоксидантной защиты, интенсивности свободнорадикальных процессов и эндогенной интоксикации. Для оценки состояния ферментного звена антиоксидантной системы определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в эритроцитах и ротовой жидкости спектрофотометрическими методами [В.А. Костюк, 1990; А.И. Карпищенко, 2002]. Состояние неферментного звена антиоксидантной системы эритроцитов оценивали по содержанию восстановленной формы глутатиона, а плазмы крови – по уровню белковых тиоловых групп (SH-группы) и их функционального состояния [И.В. Веревкина и соавт., 1977; К.А. Попов и соавт., 2017]. Концентрацию тиолсодержащих компонентов определяли по реакции с 5,5’-дитиобис-(2-нитробензойной) кислотой (реактив Эллмана). В плазме крови и ротовой жидкости также определяли общую антиоксидантную активность амперометрическим методом [А.А. Басов и соавт., 2013] с использованием амперометрического детектора «Яуза ААА-01» (НПО «Химавтоматика», Россия). Выраженность свободнорадикальных процессов оценивали по уровню люминол-зависимой H_2O_2 – индуцированной хемилюминесценции плазмы крови или ротовой жидкости [А.А. Басов и соавт., 2013]. При этом определяли параметры максимального значения вспышки хемилюминесценции (МВХЛ) и суммы интенсивности свечения за 25 с (площадь вспышки хемилюминесценции, ПХЛ). Накопление продуктов окислительных модификаций биомолекул оценивали по содержанию веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, представляющих, прежде всего, продукты перекисного окисления липидов, в том числе малоновый диальдегид [В.С. Камышников, 2004]. Данный показатель выражали тиобарбитуровым чис-

лом (ТБЧ). Для оценки выраженности эндогенной интоксикации определяли общее содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой (ВСиНММ) в эритроцитарной взвеси и плазме крови [М.Я. Малахова и соавт., 2011] по поглощению в ультрафиолетовой области спектра (238–298 нм) после депротеинизации. Оценку собственной флуоресценции триптофанилов белков плазмы крови проводили при длине волны возбуждения – 280 нм и испускания – 330 нм [Е.В. Немцева и соавт., 2016]. Для измерения зондовой флуоресценции использовали гидрофобный зонд 1-анилинонафталин-8-сульфонат (1,8-АНС), интенсивность флуоресценции измеряли при длине волны возбуждения – 380 нм и испускания – 490 нм [I.M. Kuznetsova et al., 2012]. Фотометрические измерения проводили с использованием спектрофотометра UNICO модель 2800 (США), флуориметрические – с использованием спектрофлуориметра СМ 2203 (Solar, Беларусь).

Статистическую обработку результатов лабораторных исследований проводили с помощью программного обеспечения Stat plus v6.5.0.0 (AnalystSoft Inc., США). Характер распределения определяли с помощью теста Шапиро-Уилка. В большинстве случаев характер распределения исследуемых показателей отличался от нормального, поэтому данные были представлены в виде медианы (Me) и квартилей (p0,25 и p0,75). Оценку значимости отличий между независимыми группами проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.Оценку значимости различий между зависимыми группами одних и тех же больных до и после лечения осуществляли с помощью критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [А.М. Гржибовский, 2008].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследований было проведено комплексное исследование состояния различных звеньев системы неспецифической резистентности у больных хронической воспалительной болезнью матки и при сочетанном течении ее с двусторонним хроническим сальпингитом и оофоритом до и после терапии по стандартным схемам, а также с включением в схему терапии витаминов А и Е, а также тиосульфата натрия, наиболее доступных антиоксидантов в гинекологической практике.

Определение общей антиоксидантной активности плазмы крови показало сниженные ее значения (52,0–54,0 мг/л вит. С) у больных ХВБМ и при сочетанном ее течении с хроническим сальпингитом и оофоритом на 20–23 % относительно контрольных цифр (67,7 мг/л вит. С), что свидетельствует о снижении концентрации низкомолекулярных эндогенных антиоксидантов в плазме крови. После проведения лечения по стандартным схемам терапии рассматриваемый показатель статистически значимо увеличивался на 8–11 % (53,0–60,0 мг/л вит. С), но оставался ниже контроля. Дополнительное введение в схему коррекции витаминов и тиосульфата натрия способствовало более значительному увеличению общей антиокислительной емкости плазмы крови на 12–35 % (60,0–70,0 мг/л вит. С) практически до значения соответствующего показателя относительно здоровых испытуемых лиц. Наиболее выраженные изменения были отмечены при комбинированном использовании всех трех антиоксидантов, а введение только тиосульфата натрия способствовало меньшему, но также статистически значимому увеличе-

нию антиоксидантной активности на 12 %. Последнее, как мы предполагаем, связано, не с различием антиоксидантных свойств используемых средств, а с их фармакокинетическими свойствами. Так возможно, что низкомолекулярный и гидрофильный тиосульфат быстрее распределяется по организму человека, а его концентрация в плазме крови быстро снижается по сравнению с липофильными ретинолом и токоферолом. Антиоксидантная активность ротовой жидкости больных исследуемых групп, как до, так и после лечения статистически значимо не отличалась от значений аналогичных показателей контрольной группы.

Исследование состояния первых двух линий ферментного звена антиоксидантной системы показало развитие дисбаланса антиоксидантной системы крови (таблица 2).

Таблица 2 – Активность ферментов антиоксидантной защиты эритроцитов больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75))

Исследуемые группы	Исследуемые показатели		
	СОД, %ing	КАТ, моль/(мин×л)	КАТ/СОД, отн. ед.
1К	48,30 (42,55/53,03)	27,2 (26,0/30,0)	1,0 (0,9/1,1)
2А	45,44 (41,09/47,90)	35,5 (28,0/42,6)	1,7 (1,4/1,9) *
2В	34,27 (13,42/48,25)	37,6 (30,3/38,8)	2,3 (0,9/4,9) *
3А	44,80 (42,06/47,90)	41,9 (40,2/43,6) *	1,6 (1,4/1,9) *
3Вст	44,80 (39,10/49,75)	43,4 (37,3/45,2) *	1,7 (1,5/2,0) *
3Вае	57,09 (34,38/74,92)	46,9 (45,9/47,7) *^	1,6 (1,0/2,3) *
3Вт	73,29 (67,05/75,37) *^	44,9 (44,0/46,3) *^	1,0 (1,0/1,2) ^
3Вает	36,80 (32,46/40,14) *	46,9 (45,7/48,8) *^	2,1 (2,1/2,5) *^

Примечание: * – статистически значимые отличия (p < 0,05) от показателя группы 1К; # – статистически значимые отличия (p < 0,05) между показателями 2-й и 3-й групп до лечения; ^ – статистически значимые отличия (p < 0,05) между показателями подгрупп А и В.

У больных 2–3-й групп в эритроцитах на момент поступления в стационар и после проведения лечения по стандартной схеме регистрировались увеличенные на 30–54 % значения каталазной активности по сравнению с аналогичным показателем группы относительно здоровых лиц. Активность супероксиддисмутазы у больных 2-й и 3-й групп как до, так и после лечения не отличались друг от друга и от значений контрольной группы. Таким образом, у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза в эритроцитарной взвеси было определено превалирование каталазной активности, характеризующееся значениями соотношения изменений активности каталазы и супероксиддисмутазы 1,6–1,7 условных единиц, что, однако, не дает оснований для вывода о супероксиддисмутазной недостаточности, так как ее активность в обеих группах больных не отличалась от контрольных значений. Изменение соотношения каталаза/супероксиддисмутаза обусловлено высокими значениями активности первой, что может указывать на гиперпродукцию пероксида водорода, на нейтрализацию которого направлено усиление активности не только каталазы, но и глутатионпероксидазы. Введение средств антиоксидантной направленности в схему коррекции больных воспалительными заболеваниями органов малого таза способствовало увеличению и каталазной и супероксиддисмутазной активности эритроцитарной взвеси. Однако со-

отношение активности данных ферментов оставалось на исходном уровне у больных подгрупп 3Вае, 3Вт и 3Вает. Такой характер изменений можно рассматривать как компенсаторную перестройку ферментного звена антиоксидантной системы с увеличением потенциала ее эффективности. Интересно, что изменения функционирования данного звена антиоксидантной системы в крови и ротовой жидкости были разнонаправленны. В ротовой жидкости больных ХВБМ и при сочетанном ее течении с сальпингитом и оофоритом активность супероксиддисмутазы превышала контрольные значения на 38–43 % (17,8–18,5 %ing). Проведение лечебных мероприятий способствовало дальнейшему увеличению активности фермента в 1,7–2,5 раза (30,5–46,7 %ing). Каталазная активность ротовой жидкости больных 2–3 групп до лечения статистически значимо не отличалась от значения аналогичного показателя контрольной группы, однако, на фоне терапии, данный показатель снижался в среднем в 3,5 раза (до значений 16,4–19,9 ммоль/(мин×л)), что сопровождало развитие относительной каталазной недостаточности ротовой жидкости больных воспалительными заболеваниями органов малого таза. Для ротовой жидкости больных, получавших антиоксидантные средства, были характерны более высокие значения соотношения изменений активности каталазы и супероксиддисмутазы – в 3–10 раз выше значений соответствующего показателя подгруппы 3Вст и более близкие к единице.

Активность глутатионпероксидазы в эритроцитах была увеличена до начала лечения у больных 3-й группы более чем в 3 раза (37,3 мкмоль/(мин×л)), после проведения лечения по любой из исследуемых схем коррекции – снижалась до контрольных цифр (10,5–15,4 мкмоль/(мин×л)). Высокая активность глутатионпероксидазы может свидетельствовать о повышенной потребности в глутатионе для нейтрализации органических гидропероксидов, то есть свидетельствовать об усилении свободнорадикальных процессов. Активность глутатионредуктазы в эритроцитарной взвеси больных 2–3 групп до лечения была ниже контрольных значений в 1,2–2,4 раза (0,43–0,8 ммоль/(мин×л)). После проведения лечения по стандартным схемам статистически значимых изменений активности данного фермента не зафиксировано. Статистически значимо в 1,5 раза (1,1 ммоль/(мин×л)) увеличилась активность глутатионредуктазы эритроцитов больных, получавших витамины А, Е и тиосульфат натрия одновременно. Эритроцитарная взвесь больных, получавших только тиосульфат натрия, характеризовалась увеличенным в 2,2 раза (2,2 ммоль/(мин×л)), по сравнению с контрольной группой, значением активности рассматриваемого фермента. Очевидно, что основное влияние на систему глутатиона оказывает введение серосодержащего тиосульфата натрия. При этом увеличение активности глутатионредуктазы и концентрации восстановленного глутатиона тесно связаны. У больных 2-й группы также регистрировалась сниженная на 12 % концентрация восстановленной формы глутатиона (2,14 мкмоль/мл, рисунок 1). В данном случае сниженная концентрация глутатиона связана не с увеличенной в нем потребностью и высокой скоростью расходования, а с неспособностью антиоксидантной системы обеспечить адекватную регенерацию его восстановленной формы ввиду сниженной активности глутатионредуктазы. Концентрация глутатиона (рисунок 1) в эритроцитах больных 3-й группы при этом значительных изменений не претерпевала (2,35 мкмоль/мл).

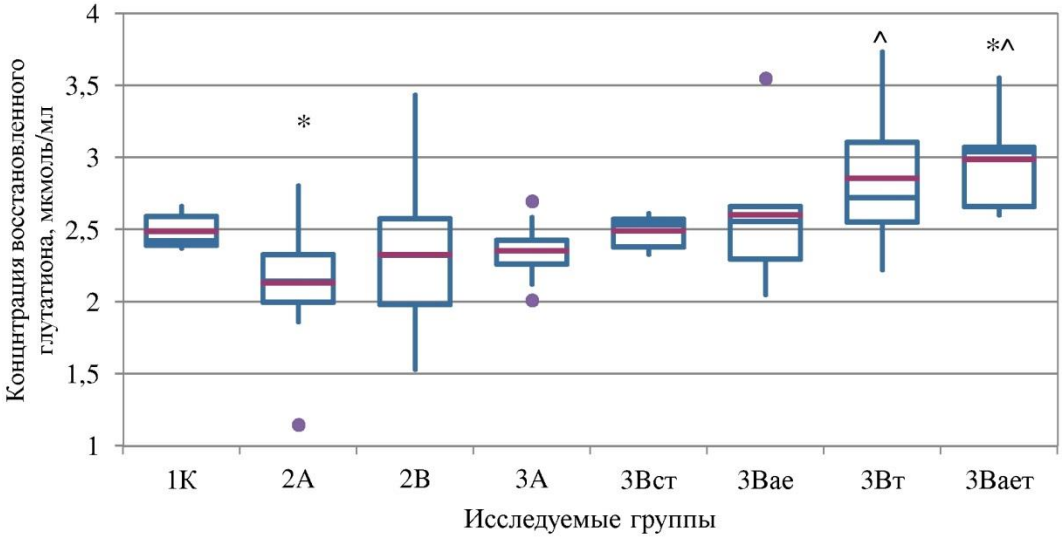

Рисунок 1 – Концентрация восстановленной формы глутатиона в эритроцитарной взвеси больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75)):
* – статистически значимые отличия (p < 0,05) от показателя группы 1К; # – статистически значимые отличия (p < 0,05) между показателями 2-й и 3-й групп до лечения;
^ – статистически значимые отличия (p < 0,05) между показателями подгрупп А и В

Вероятно, что содержание глутатиона в данном случае поддерживается в пределах контрольных значений за счет индукции ферментов его синтеза из аминокислот-предшественников в результате адаптации при длительно текущем хроническом заболевании. В группе испытуемых лиц, получавших только тиосульфат натрия в дополнение к стандартной терапии, концентрация глутатиона в эритроцитах увеличивалась на 16 %, а при введении больным тиосульфата натрия вместе с витаминами А и Е в подгруппе больных 3Вает содержание глутатиона возрастало на 29 % (3,04 мкмоль/мл) по сравнению с данными, полученными у больных ХВБМ с сочетанным течением хронического двустороннего сальпингита и оофорита до лечения. В ротовой жидкости также были выявлены изменения активности ферментов метаболизма глутатиона, свидетельствующие о нарушениях использования и регенерации восстановленной формы глутатиона. Активность глутатионредуктазы до лечения у больных 2–3-й групп была снижена в 1,6–3,8 раза (4,1–8,0 мкмоль/(мин×л)), а после лечения во всех исследованных подгруппах увеличилась, практически достигнув контрольных цифр (15,7 мкмоль/(мин×л)). Активность глутатионпероксидазы ротовой жидкости была снижена в 3,6 раза только у больных 2-й группы (0,05 мкмоль/(мин×л)), что может быть связано с ослаблением окислительных процессов, а увеличение активности глутатионредуктазы обеспечивает восстановление расходованного в пероксидазной реакции глутатиона. Полученные результаты исследования тиолового метаболизма в ротовой жидкости вполне согласуются с изменениями активности данных ферментов на системном уровне (в крови). Каких-либо особенностей тиолового метаболизма в ротовой жидкости больных, получавших средства антиоксидантной направленности, зафиксировано не было.

К системе тиолового метаболизма можно также отнести SH-группы плазмы крови, прежде всего входящие в состав белков, а это уже высокомолекулярное звено антиоксидантной системы. Содержание общих тиоловых групп было снижено на 10 % только в плазме крови больных 3-й группы, однако анализ соотно-

шения легкодоступных и труднодоступных тиоловых групп и подверженности их действию окислителя показал наличие выраженного дисбаланса тиолового звена антиоксидантной системы у больных всех изученных групп (таблица 3).

Таблица 3 – Содержание тиоловых групп плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75))

Исследуемые группы	Исследуемые показатели		
	SHл, е.о.п.·100/г белка	SHт, е.о.п.·100/г белка	SHл/SHт, отн. ед.
1К	0,22 (0,21/0,22)	0,40 (0,37/0,42)	0,55 (0,51/0,58)
2А	0,40 (0,35/0,44) *	0,23 (0,17/0,27) *	1,74 (1,43/2,33) *
2В	0,37 (0,35/0,40) *	0,23 (0,17/0,25) *	1,64 (1,40/2,31) *
3А	0,26 (0,25/0,29) *	0,29 (0,26/0,32) *	0,98 (0,78/1,08) *
3Вст	0,32 (0,25/0,40) *	0,30 (0,30/0,33) *	1,07 (0,97/1,10) *
3Вае	0,25 (0,20/0,26)	0,35 (0,30/0,38) *	0,71 (0,59/0,91) *
3Вт	0,32 (0,27/0,35) *	0,28 (0,23/0,33) *	1,14 (1,06/1,26) *
3Вает	0,18 (0,16/0,21) ^	0,47 (0,41/0,50) ^	0,38 (0,36/0,51) ^

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп до лечения; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В.

Соотношение содержания в плазме крови легкодоступных и труднодоступных тиоловых групп у больных 2-й группы превышало контрольные цифры в 3,2 раза. Интересно, что проведение стандартных терапевтических мероприятий никак не сказалось на анализируемых показателях тиолового метаболизма, кроме содержания общих тиоловых групп, которое возрастало до уровня контрольных значений. Для больных 3-й группы в целом были характерны такие же тенденции. У всех групп испытуемых больных была зафиксирована высокая чувствительность к действию окислителя. Так у больных 2-й группы окисляемость SH-групп плазмы крови превышала значение аналогичного показателя контрольной группы в 2,2 раза (36,4 %), после проведения терапевтических мероприятий оставалась высокой – в 2,6 раз (42,4 %) выше контрольных цифр. На момент обострения заболевания у больных 3-й группы отмечалось увеличение количества окисляемых тиоловых групп в 3,6 раза (59,7 %) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы. Окисляемость тиоловых групп может свидетельствовать об антиперекисной, а косвенно и об антиоксидантной активности плазмы крови.

Наибольшее влияние на анализируемые показатели тиолового метаболизма плазмы крови оказывало введение больным ХВБМ с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита одновременно витаминов (А, Е) и тиосульфата натрия. У больных подгруппы 3Вает в плазме крови содержание легко- и труднодоступных тиоловых групп, а также их соотношение (0,38 отн. ед.) статистически значимо не отличалось от значений соответствующих показателей контрольной группы. Отсутствие положительных изменений содержания легкодоступных и труднодоступных SH-групп плазмы крови у больных после лечения с дополнительным введением только тиосульфата натрия вероятно связано с низкой концентрацией последнего в плазме крови. Обращает на себя внимание тот факт, что внутриклеточные эффекты данного вещества выраженно направлены на улучше-

ние метаболизма тиоловых соединений, в то время как показатели плазмы крови – уровень общей антиоксидантной активности и содержание тиоловых групп изменений практически не претерпевают. Возможно, что антиоксидантные системы плазмы крови, эритроцитов и различных тканей в некоторых случаях взаимосвязаны недостаточно тесно, что позволяет предполагать возможность селективной метаболической коррекции разных компартментов звеньев системы неспецифической резистентности организма. Это важно учитывать при лабораторном мониторинге состояния больного или оценке эффективности его терапии по одному или нескольким показателям, которые могут объективно отражать состояние только одного компартмента.

Введение больным в схему терапии витаминов А и Е способствовало также снижению $O_{\%}$ на 39,2 % и ИК в 3,5 раза (до значений 17,7 отн. ед.) по сравнению со значениями соответствующих показателей подгруппы 3А (62,3 отн. ед.). Использование тиосульфата натрия в качестве метаболического корректора способствовало снижению значения $O_{\%}$ и ИК на 28,5 % и в 1,9 раза (17,7 отн. ед.) соответственно. Наиболее низкие значения рассматриваемых показателей были получены в подгруппе испытуемых лиц 3Вает. У больных данной подгруппы значение окисляемости тиоловых групп было в 2,3 раза ниже значения показателя на момент поступления в стационар. Значение ИК у испытуемых подгруппы 3Вает превышало значение аналогичного коэффициента контрольной группы в 3,6 раза (3,8 отн. ед.). Таким образом, определение биохимического профиля показателей, характеризующих состояние тиолового звена антиоксидантной системы, позволило наиболее объективно оценить состояние метаболических систем больных до и после лечения с разными схемами коррекции.

Оценка уровня интоксикации показала развитие эндотоксикоза, характеризующегося увеличенным содержанием, как плазменной (на 15 %, рисунок 2), так и эритроцитарной (на 35–42 %, рисунок 3) фракций веществ со средней и низкой молекулярной массой у больных 2–3-й групп.

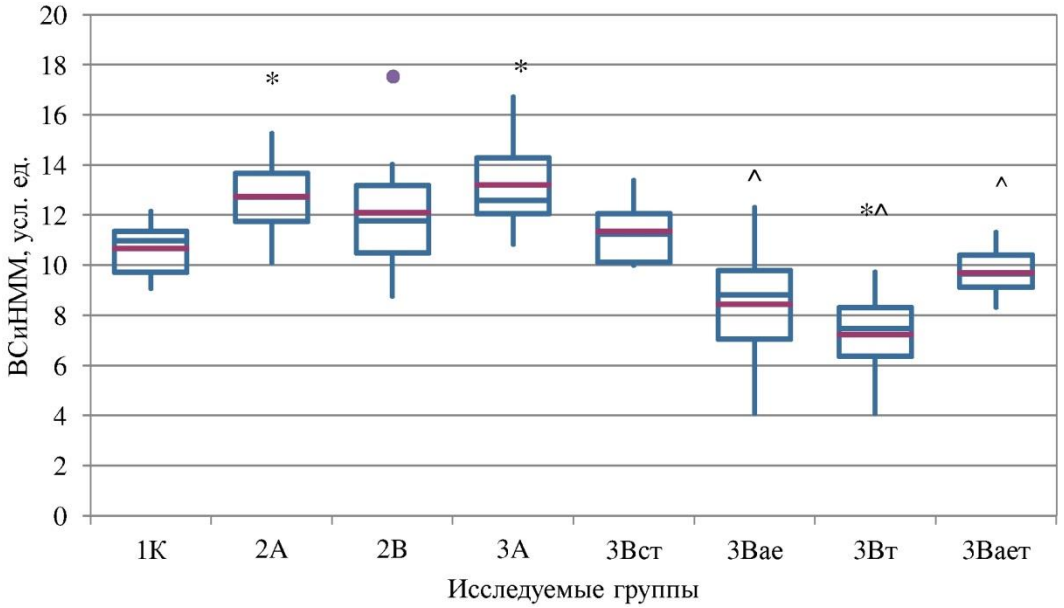

Рисунок 2 – Содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75)): * – статистически значимые отличия (p < 0,05) от показателя группы 1К; # – статистически значимые отличия (p < 0,05) между показателями 2-й и 3-й групп до лечения; ^ – статистически значимые отличия (p < 0,05) между показателями подгрупп А и В

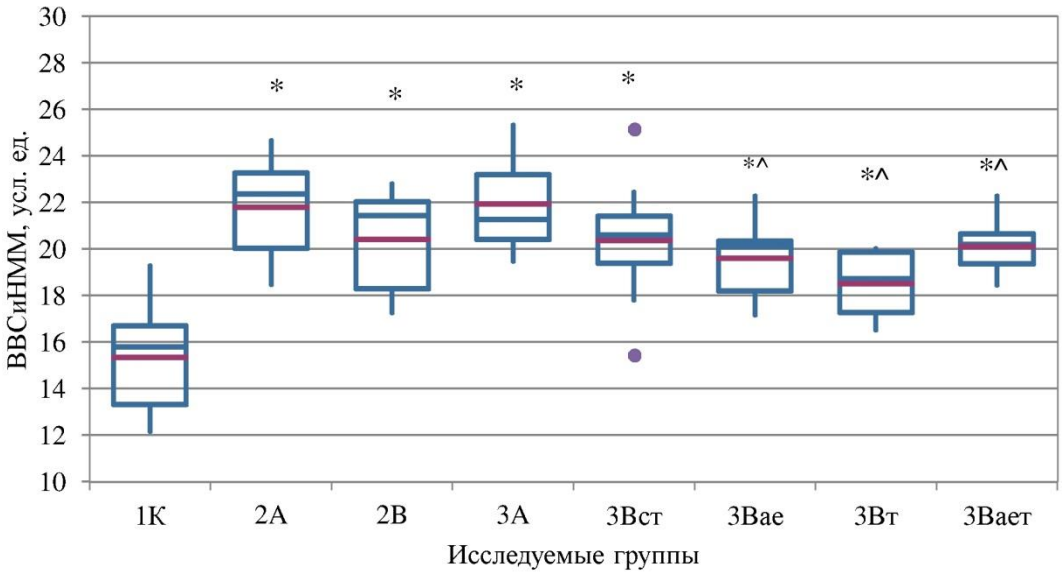

Рисунок 3 – Содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в эритроцитарной взвеси больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75)): * – статистически значимые отличия (p < 0,05) от показателя группы 1К; # – статистически значимые отличия (p < 0,05) между показателями 2-й и 3-й групп до лечения; ^ – статистически значимые отличия (p < 0,05) между показателями подгрупп А и В.

Это состояние можно отнести к фазе накопления продуктов из очага воспалительной реакции (вторая фаза по М.Я. Малаховой), в которой наблюдается увеличение содержания и плазменной и эритроцитарной фракций эндотоксинов. Необходимо отметить, что по отношению к развитию эндогенной интоксикации эта фаза является обратимой. Между тем проведение лечения по стандартным схемам не способствовало статистически значимым изменениям уровня эндогенной интоксикации. Введение в схему метаболической коррекции средств антиоксидантной направленности сопровождалось выраженным снижением содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови исследуемых больных до контрольных значений, а в эритроцитарной взвеси на 6–12 % ниже значения показателя подгруппы 3А. Наиболее выраженному снижению концентрации эндотоксинов, как в плазме крови, так и в эритроцитах способствовало введение тиосульфата натрия.

Интенсивность собственной флуоресценции остатков триптофана и зондовой флуоресценции была снижена в плазме крови больных 2–3-й групп на 17–26 % (14,6–16,4 усл. ед. для собственной флуоресценции и 48,8–53,1 усл. ед. для зондовой флуоресценции). При этом статистически значимых отличий между показателями подгрупп до и после лечения, в том числе с применением антиоксидантов, выявлено не было. Показатель собственной флуоресценции белков плазмы крови в первую очередь обусловлен флуоресценцией остатков триптофана и характеризует их окружение в белковой молекуле. Флуоресценция белков может существенно изменяться в результате окислительных модификаций молекул или при связывании их с молекулами эндотоксинов. Практически тоже можно сказать о зондовой флуоресценции, преимущества определения которой в более высокой чувствительности к изменениям ввиду более высокой интенсивности флуоресценции при связывании с белком. Кроме того, она более точно отражает накопле-

ние эндотоксинов в плазме крови, поскольку они могут при связывании с белком занимать место 1,8-АНС, снижая интенсивность его флуоресценции. Сниженные значения показателей флуоресценции белков до и после лечения по всем изученным схемам терапии, с антиоксидантами или без, могут свидетельствовать о необратимых изменениях структуры белковых молекул плазмы крови, связанных, прежде всего, с окислительными их модификациями, поскольку связывание эндотоксинов белками чаще происходит обратимо. Таким образом, данный лабораторный тест неэффективен для динамического мониторинга состояния больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза, но может использоваться в диагностических и, возможно, предиктивных целях.

Таблица 4 – Интенсивность свободнорадикальных процессов в ротовой жидкости больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75))

Исследуемые группы	Исследуемые показатели крови		
	ТБЧ, усл. ед.	МВХЛ, ед. пл.	ПХЛ, ед. пл.
1К	8,5 (6,4/10,7)	0,23 (0,18/0,30)	0,45 (0,39/0,50)
2А	13,4 (11,2/18,0) *	0,34 (0,28/0,41)	0,78 (0,67/0,85) *
2В	11,4 (10,3/14,9) *	0,28 (0,25/0,37)	0,72 (0,62/0,81) *
3А	14,7 (12,9/16,7) *	0,36 (0,31/0,44) *	0,95 (0,87/1,04) *#
3Вст	12,1 (10,5/17,1) *	0,29 (0,25/0,39)	0,84 (0,78/0,93) *
3Вае	10,5 (9,2/12,2) ^	0,28 (0,25/0,34)	0,62 (0,55/0,70) *^
3Вт	11,2 (9,6/12,7) ^	0,28 (0,25/0,32)	0,70 (0,63/0,77) *^
3Вает	10,1 (9,0/11,5) ^	0,25 (0,22/0,29) ^	0,57 (0,50/0,65) ^
	Исследуемые показатели ротовой жидкости		
	ТБЧ, усл. ед.	МВХЛ, ед. пл.	ПХЛ, ед. пл.
1К	2,4 (1,5/3,5)	0,60 (0,48/0,70)	1,12 (0,99/1,25)
2А	3,1 (2,2/3,8)	0,84 (0,68/0,96)	1,59 (1,34/1,81) *
2В	3,2 (2,3/3,8)	0,78 (0,65/0,90)	1,35 (1,24/1,42)
3А	4,7 (3,7/5,1) *	0,87 (0,73/1,00) *	1,60 (1,37/1,90) *
3Вст	3,9 (3,5/4,7) *	0,80 (0,65/0,96)	1,63 (1,35/1,84) *
3Вае	3,2 (2,5/3,8)	0,75 (0,65/0,80)	1,35 (1,20/1,43) *
3Вт	3,5 (2,7/4,2)	0,78 (0,70/0,83) *	1,42 (1,25/1,54) *
3Вает	3,0 (2,0/3,8)	0,75 (0,65/0,80)	1,30 (1,19/1,38) ^

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп до лечения; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В.

Уровень интенсивности свободнорадикальных процессов оценивали, определяя интенсивность индуцированной хемилюминесценции и содержание веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (таблица 4). На момент поступления в стационар у больных 2-й группы было выявлено увеличенное значение тиобарбитурового числа на 58 % и площади вспышки хемилюминесценции – на 73 % по сравнению со значением соответствующих показателей контрольной группы. Для больных 3-й группы были характерны значения тиобарбитурового числа в тех же пределах, что и для больных 2-й группы, в среднем увеличенные 73 % относительно группы практически здоровых испытуемых.

Кроме того, в плазме крови больных 3-й группы были зафиксированы высокие значения максимума вспышки хемилюминесценции, который был увеличен в сравнении с показателем контрольной группы на 56,5 %, и площади хемилюминесценции – в 2,1 раза выше контроля. Увеличенные значения тиобарбитурового числа свидетельствуют о длительно текущем и выраженном патологическом процессе, поскольку накопление продуктов окислительных модификаций биомолекул требует времени и интенсивного протекания свободнорадикальных реакций [М.Г. Барышев и соавт., 2011; А.А. Басов и соавт., 2014]. Таким образом, интенсивность окислительных процессов у больных с сочетанной формой патологии значительно выше, чем у больных с изолированным течением ХВБМ. Проведение стандартного курса лечения не сопровождалось статистически значимыми изменениями рассматриваемых параметров интенсивности окислительного метаболизма. Дополнительное введение антиоксидантных средств в схему лечения ускоряло процесс снижения концентрации продуктов окислительных модификаций биомолекул, а также уровня максимума и площади вспышки индуцированной пероксидом водорода хемилюминесценции. Так последние два показателя статистически значимо снизились относительно значения соответствующих показателей подгруппы 3А в плазме крови у больных, получавших в ходе проводимого лечения одновременно витамины А, Е и тиосульфат натрия. У больных данной подгруппы значение максимума вспышки и площади хемилюминесценции плазмы крови были ниже относительно показателей больных подгруппы 3А на 30,6 % и 40,0 % соответственно. В ротовой жидкости были зафиксированы в целом сходные изменения показателей, характеризующих интенсивность свободнорадикальных процессов на системном уровне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе биохимических исследований данные указывают на развитие у больных хронической воспалительной болезнью матки дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации, как на системном уровне в крови, так и в ротовой жидкости. Необходимо отметить, что при общем сходстве изменений метаболических показателей у больных с изолированной и сочетанной формой патологии, имеются характерные их отличия. Анализ биохимических данных, определенных у больных после проведения лечения по стандартным схемам показал слабую динамику улучшения изученных показателей. Полученные после проведения лечения данные свидетельствуют о наличии метаболических нарушений, которые могут стать благоприятным фоном для повторного обострения и дальнейшего прогрессирования заболевания. Полученные результаты исследования свидетельствуют о необходимости метаболической коррекции антиоксидантной направленности, дополнительной к используемой стандартной схеме терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. В свою очередь результаты исследования эффективности коррекции окислительных нарушений доказали возможность нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса и снижения уровня эндотоксикоза при дополнительном введении в схему терапии таких средств, как ретинол, токоферол и тиосульфат натрия.

ВЫВОДЫ

1. У больных с коморбидным течением хронической воспалительной болезни матки, хронического сальпингита и оофорита развивается дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы, характеризующийся увеличенной интенсивностью свободнорадикальных процессов в 1,5–2,1 раза и сниженной антиоксидантной активностью на 20–23 %. При этом коморбидная форма заболеваний сопровождается наиболее высокими значениями показателей, в том числе увеличенным на 56 % максимумом вспышки хемилюминесценции плазмы крови, тогда как изолированное течение хронической воспалительной болезни матки характеризуется нормальными значениями данного показателя.

2. Дисбаланс ферментов антиоксидантной защиты эритроцитарной взвеси у больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита характеризуется увеличенными значениями активности каталазы на 30–54 % и глутатионпероксидазы в 3 раза, при сниженной 1,5–2,4 раза активности глутатионредуктазы. Это свидетельствует об усилении продукции пероксида водорода и органических гидропероксидов с компенсаторным увеличением активности нейтрализующих их ферментов и напряжении фермента регенерации эндогенных антиоксидантов – глутатионредуктазы.

3. У больных хронической воспалительной болезнью матки и при ее сочетанном течении с хроническим сальпингитом и оофоритом определен примерно одинаковый уровень эндогенной интоксикации, характеризующийся увеличенным содержанием веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме на 15 % и в эритроцитарной взвеси на 35–42 %.

4. В ротовой жидкости определено усиление интенсивности свободнорадикальных процессов в 1,5 раза, причем у больных с изолированным течением хронической воспалительной болезнью матки были зафиксированы увеличенные значения только площади вспышки хемилюминесценции на 42 %, тогда как у больных с коморбидным течением воспалительных заболеваний органов малого таза увеличены также значения максимума вспышки хемилюминесценции и уровня тиобарбитурового числа. Такие данные свидетельствуют в пользу значительно более высокой интенсивности окислительных процессов у больных с сочетанной формой патологии и позволяют рекомендовать определение их для оценки степени тяжести процесса и мониторинга его течения.

5. Результаты исследования эффективности коррекции окислительных нарушений доказали возможность нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса и снижения уровня эндотоксикоза при дополнительном введении в схему терапии таких средств, как ретинол (0,055 г/сутки), токоферол (0,1 г/сутки) и тиосульфат натрия (10 мл 30 % раствора внутривенно в сутки). Наиболее эффективно комбинированное введение всех трех средств антиоксидантной направленности. В тоже время лечение по стандартным схемам сопровождается слабой динамикой улучшения изученных метаболических показателей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки выраженности метаболических нарушений у больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита наиболее информативно исследование общей антиоксидантной активности, интенсивности индуцированной хемилюминесценции плазмы крови, активности каталазы и глутатионпероксидазы эритроцитарной взвеси, характеризующих состояние прооксидантно-антиоксидантной системы, а также определение содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой, характеризующих уровень эндогенной интоксикации.

2. Для лабораторного мониторинга и оценки эффективности лечения хронической воспалительной болезни матки и ее коморбидной формы с двусторонним сальпингоофоритом целесообразно определять резистентность организма к действию прооксидантных факторов согласно предложенному способу (патент РФ № 2629391), основанному на разностороннем изучении функционального состояния тиолового звена антиоксидантной системы.

3. Для неинвазивной диагностики степени тяжести патологического процесса у больных с коморбидным течением хронической воспалительной болезнью матки, хронического сальпингита и оофорита, целесообразно использовать ротовую жидкость, в которой наиболее информативными показателями являются активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы, максимальное значение и площадь вспышки индуцированной пероксидом водорода хемилюминесценции.

4. Использовать в составе комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза средства антиоксидантной направленности действия, такие как тиосульфат натрия (30 %-й раствор тиосульфата натрия по 10 мл внутривенно), витамины А (0,055 г/сутки) и Е (0,1 г/сутки).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявленные особенности функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы у больных с изолированным течением хронической воспалительной болезни матки и при сочетанном течении ее с хроническим сальпингитом и оофоритом указали на метаболические звенья, исследования которых могут позволить разработать более эффективные способы лабораторного мониторинга и прогнозирования воспалительных заболеваний органов малого таза. Также полученные в исследовании результаты показали важность оценки патобиохимических особенностей коморбидного течения заболеваний гинекологического профиля, которые целесообразно развивать и в дальнейших исследованиях, ввиду возможности сочетания воспалительных процессов любой локализации в области женского репродуктивного тракта.

Проведенная в исследовании оценка эффективности метаболической коррекции окислительных нарушений и эндогенной интоксикации может в перспективе послужить одним из обоснований введения в стандарты лечения больных с хроническими формами воспалительных заболеваний органов малого таза средств антиоксидантной направленности. Это является важной про-

блемой современной гинекологии, поскольку существующие тактические подходы существенно ограничены в выборе медикаментозной терапии исключительно антибактериальными и противовоспалительными средствами. Между тем коррекция метаболических нарушений может позволить уменьшить тяжесть течения обострения заболеваний, увеличить продолжительность ремиссии и снизить риск развития осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. *Этапная персонифицированная реабилитация в профилактике необратимой инфертильности пациенток с воспалительными заболеваниями гениталий / А.М. Чулкова, В.А. Крутова, И.А. Егорова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 1(143). – С. 179–183.

2. *Перспективы изучения ротовой жидкости в лабораторной диагностике нарушений окислительного метаболизма / И.М. Быков, Е.А. Алексеенко, И.А. Егорова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 4(159). – С. 16–20.

3. Быков, И.М. Исследование изменений метаболических показателей крови и ротовой жидкости как фактор раннего выявления воспалительных заболеваний органов малого таза / И.М. Быков, **И.А. Егорова** // Материалы X Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России». Анапа, Россия, 12–13 мая 2016 г. – С. 41–44.

4. ***Пат. №2629391 Российская Федерация, МПК G01N 33/49. RU 2629391. Способ оценки резистентности организма к воздействию прооксидантных факторов / Попов К.А., Быков И.М., Басов А.А., Егорова И.А., Есауленко Е.Е., Алексеенко Е.А., Федосов С.Р., Севостьянов И.А.; заявитель и патентообладатель. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), Попов К.А., Быков И.М., Басов А.А. – №2017108048; заявл. 10.03.2017; опубл. 29.08.2017; Бюл. № 25. – 2 с.**

5. Быков, И.М. Эндогенная интоксикация у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза / И.М. Быков, **И.А. Егорова**, К.А. Попов // Аллергология и иммунология. Материалы XI Всемирного конгресса по ХОБЛ, астме и иммунопатологии. XI съезд аллергологов и иммунологов СНГ. Москва, Россия, 5–8 октября 2017 г. – Т. 18. – № 3. – С. 186–187.

6. Особенности чувствительности тиоловых групп белков плазмы крови к окислительным модификациям / И.М. Быков, **И.А. Егорова**, К.А. Попов [и др.] // Аллергология и иммунология. Материалы XXIV Всемирного конгресса по клинической медицине и иммунореабилитации. Дубай, ОАЭ, 1–7 февраля 2017 г. – Т. 18. – № 4. – С. 232–233.

7. *Егорова, И.А. Показатели функционирования антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза / И.А. Егорова, Е.Ф. Филиппов, А.П. Сторожук // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24. – № 6. – С. 42–47.

8. The peculiarities in sensibility of the protein thiol groups in the blood plasma to oxidative modification / I.M. Bykov, **I.A. Egorova**, K.A. Popov [et al.] // International Journal on Immunorehabilitation. XII World congress on COPD, asthma and respiratory allergy. Dubai, UAE, February 2–5, 2018. – Vol.20. – № 1. – P. 38–39.

9. *Thiol groups of proteins of the blood plasma as the state indices for the non-specific resistance system of an organism / I. Bykov, I. Egorova, K. Popov [et al.] // Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: innovative technologies, Filodiritto International Proceedings, Bologna, Italy. – 2018. – Vol. 10. – P. 291–296.

10. *Изменение биохимических и иммунологических показателей у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза при проведении антиоксидантной коррекции / И.М. Быков, К.А. Попов, И.А. Егорова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2018. – Т. 19. – № 1. – С. 21–25.

11. *Оценка показателей тиолового метаболизма плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза при проведении антиоксидантной коррекции / И.М. Быков, К.А. Попов, И.А. Егорова, А.П. Сторожук // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т.13. – № 2. – С. 402–406.

12. *Егорова, И.А. Оценка нарушений окислительного метаболизма у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / И.А. Егорова, В.А. Крутова, А.Г. Завгородняя // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 6. – С. 68–72.

*** – работа опубликована в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНС – 1-анилинонафталин-8-сульфонат
ВСиНММ – вещества со средней и низкой молекулярной массой
ИК – интегральный коэффициент
КАТ – каталаза
МВХЛ – максимум вспышки хемилюминесценции
ПХЛ – площадь вспышки хемилюминесценции
СОД – супероксиддисмутаза
ТБЧ – тиобарбитуровое число
ХВБМ – хроническая воспалительная болезнь матки
$O_{\%}$ – окисляемость тиоловых групп
SHл – легкодоступные тиоловые группы
SHт – труднодоступные тиоловые группы