

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КУБГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Быков Илья Михайлович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Крутова Виктория Александровна

Краснодар – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	13
1.1. Особенности развития окислительного стресса и антиоксидантной защиты в женских репродуктивных органах	14
1.2. Нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса и эндогенная интоксикация у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза	17
1.3. Возможности коррекции нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза	23
Глава 2. Материалы и методы исследования	29
2.1. Общая характеристика групп больных	29
2.2. Лабораторные методы исследования	34
2.2.1. Определение функционального состояния антиоксидантной системы	35
2.2.2. Определение показателей интенсивности свободнорадикальных процессов	39
2.2.3. Оценка степени эндогенной интоксикации	39
2.2.4. Оценка показателей флуоресценции белков плазмы крови	40
2.4. Статистическая обработка результатов исследования	41
Глава 3. Особенности окислительного метаболизма у больных с сочетанным течением хронических воспалительных заболеваний органов малого таза	42
3.1. Особенности состояния антиоксидантной системы у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза	42

3.2. Интенсивность свободнорадикальных процессов и эндогенная интоксикация у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза	56
Глава 4. Возможности метаболической коррекции у больных с сочетанным течением хронических воспалительных заболеваний органов малого таза с использованием средств антиоксидантной направленности	64
4.1. Влияние исследуемых схем метаболической коррекции на показатели антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости	64
4.2. Влияние исследуемых схем антиоксидантной коррекции на показатели эндогенной интоксикации и свободнорадикального окисления	81
Глава 5. Обсуждение полученных результатов	90
5.1. Особенности метаболических нарушений у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза	90
5.2. Возможности антиоксидантной коррекции метаболических нарушений у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза	97
Глава 6. Заключение	104
Выводы	116
Практические рекомендации	118
Список сокращений	119
Список литературы	120
Приложения	137

ВВЕДЕНИЕ

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.V. 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. Озолина 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 различными 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 некоторых 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 дизайну 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 клиничко-лабораторную работу ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также в деятельность отделения клиничко-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.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Воспалительные заболевания органов малого таза, представлены, прежде всего, инфекционными заболеваниями верхних отделов женского репродуктивного тракта (матки, маточных труб, яичников и брюшины полости малого таза), имеющими широкий спектр клинических проявлений [D.E. Soper, 2010; M. Terzić et al., 2010]. Такие больные составляют основной контингент (50–60 %) больных обращающихся за помощью в гинекологические консультации и около трети всех больных, находящихся на стационарном лечении в гинекологических отделениях лечебно-профилактических учреждениях. Доля хронической воспалительной болезни матки (ХВБМ) в структуре воспалительных заболеваний половых органов достигает 14–15 %. Такие заболевания как ХВБМ, сальпингит и оофорит имеют не только важное медицинское значение, но и социальное, так как встречаются в основном у женщин репродуктивного возраста, часто вызывают нарушения менструального цикла, бесплодие, невынашивание беременности, осложненное течение беременности и родов [И.Н. Данусевич, 2013; Л.А. Озолия и соавт., 2013; S.H. Crossman et al., 2006; D.E. Soper, 2010]. Некоторые авторы определяют ХВБМ, или хронический эндометрит, как распространенное заболевание без единой концепции патогенеза, характеризующееся волнообразным и неуклонно прогрессирующим характером патологического процесса [Л.И. Колесникова и соавт., 2013; А. Унанян и соавт., 2013]. Хронический эндометрит наиболее полно соответствует понятию хронического продуктивного интерстициального (межуточного) воспаления, при котором значительно выражена стадия пролиферации клеточных элементов. В соответствии с современными представлениями воспалительные заболевания органов малого таза характеризуют нарушения прооксидантно-антиоксидантной системы, которые требуют соответствующей метаболической

коррекции [H.C. Wiesenfeld et al., 2002; A. Agarwal et al., 2005; Л.В. Ванько и соавт., 2010]. Необходимо отметить, что интенсификация свободнорадикальных процессов и (или) снижение защитного потенциала антиоксидантной системы являются существенными патобиохимическими факторами, неблагоприятно влияющими на течение, эффективность терапии и прогноз любых воспалительных заболеваний [С. Espinosa-Diez et al., 2015; F. Ursini et al., 2016]. Хроническая воспалительная реакция представляет собой адаптационную реакцию организма на длительное персистирование инфекционного агента [K. Ingerslev et al., 2017; A.W.R. Hamad et al., 2017]. При таком патологическом процессе развиваются различные микроциркуляторные нарушения и гипоксическое поражение тканей, а при хронической воспалительной болезни матки соответственно – эндометрия [D.B. Marie et al., 2017; А.А. Kravtsov et al., 2018]. В таких условиях хронического воспаления формируется целый каскад факторов повреждения, который и запускает процесс перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран [А.А. Вересова и соавт., 2013; Н.К. Зенков и соавт., 2006; O. Adeoye et al., 2018]. В связи с этим актуальным представляется анализ современного состояния исследований нарушений окислительного метаболизма у больных хроническими воспалительными заболеваниями половых органов у женщин и определение дальнейших перспектив исследований, в том числе направленных на поиск способов метаболической коррекции.

1.1. Особенности развития окислительного стресса и антиоксидантной защиты в женских репродуктивных органах

В среднем каждый месяц в яичниках начинает расти и развиваться группа ооцитов, но стадия мейоза I проходит только в одном, из которого формируется доминантный фолликул. Этот процесс сопровождается

увеличением продукции свободных радикалов и реактивных молекул, однако, подавляется антиоксидантной системой. Напротив, прогрессированию мейоза II способствуют антиоксиданты [H.R. Behrman et al., 2001; A. Agarwal et al., 2012], что указывает на сложную связь между прооксидантными и антиоксидантными факторами в яичнике и в целом в репродуктивной системе женщин. Увеличение синтеза стероидных гормонов в растущем фолликуле вызывает индукцию синтеза цитохрома P-450, что также способствует усиленному образованию активных форм кислорода. Свободные радикалы, продуцируемые преовуляторным фолликулом, считаются важными индукторами овуляции [E.H. Ruder et al., 2009]. Снижение напряжения кислорода в ткани стимулирует фолликулярный ангиогенез, что важно для адекватного роста и развития фолликула яичника. Активные формы кислорода, в избытке продуцируемые в фолликулах, являются одними из факторов, участвующих в запуске и реализации апоптоза, тогда как восстановленный глутатион и фолликулостимулирующий гормон уравнивают продукцию агрессивных прооксидантных факторов в растущем фолликуле. Продукция эстрогена увеличивается в ответ на действие фолликулостимулирующего гормона, что вызывает, в том числе индукцию синтеза каталазы в доминантном фолликуле. Это позволяет избежать развития апоптоза [H.R. Behrman et al., 2001]. Овуляция представляет собой выход яйцеклетки из яичника в маточную трубу в результате разрыва зрелого фолликула и происходит после значительно усиления продукции лютеинизирующего гормона, способствующего важным физиологическим изменениям, которые приводят к образованию зрелой яйцеклетки. Избыточное образование медиаторов воспаления после резкого увеличения продукции лютеинизирующего гормона является также важным фактором образования активных форм кислорода, в то же время истощение синтеза данных факторов ухудшает овуляцию [K. Shkolnik et al., 2011]. Образующееся в яичниках после овуляции желтое тело продуцирует

прогестерон, который также необходим для успешного протекания беременности. Свободные радикалы и реактивные молекулы также образуются в желтом теле и являются одними из ключевых факторов способствующих размножению. Если беременность не возникает, желтое тело регрессирует, и, наоборот, в случае успешного оплодотворения яйцеклетки желтое тело сохраняется [N. Sugino, 2006]. Быстрое снижение уровня прогестерона необходимо для адекватного развития фолликулов в следующем цикле. Активность Cu, Zn-супероксиддисмутазы увеличивается в желтом теле в период ранней и средней лютеиновой фазы и уменьшается во время фазы регрессии. Изменения активности данного фермента антирадикальной защиты параллельны изменению концентрации прогестерона и отрицательно коррелируют с показателями уровня продуктов перекисного окисления липидов, которые увеличиваются во время фазы регрессии. Снижение активности супероксиддисмутазы может свидетельствовать о резком увеличении продукции активных форм кислорода во время фазы регрессии. Другим возможным объяснением снижения активности Cu, Zn-супероксиддисмутазы является увеличение синтеза и секреции простагландина F₂-альфа [H.R. Behrman et al., 2001; A. Agarwal et al., 2012]. Простагландин F₂-альфа стимулирует образование супероксидного анион-радикала лютеиновыми клетками и фагоцитами в желтом теле. Активность Mn-супероксиддисмутазы в желтом теле в период фазы регрессии увеличивается, что должно обеспечивать адекватное элиминирование активных форм кислорода, образующихся в митохондриях. Полная деградация желтого тела сопровождается значительным снижением активности Mn-зависимой супероксиддисмутазы в митохондриях регрессированных клеток, при этом гибель клеток становится неизбежной [K. Shkolnik et al., 2011]. Таким образом, изменения ферментативной активности Cu, Zn-супероксиддисмутазы тесно связаны с продукцией прогестерона, тогда как митохондриальная Mn-супероксиддисмутаза

защищает лютеиновые клетки от окислительного стресса при действии воспалительных факторов [H.R. Behrman et al., 2001]. При развитии беременности активация лейкоцитов вызывает воспалительный ответ, который сопровождается усилением продукции супероксидных анион-радикалов в 1-м триместре [V. Fait et al., 2002; M.R. Holthe et al., 2004]. Важно отметить, что окислительный стресс в течение 2-го триместра беременности является нормальным явлением и усиливается по мере прогрессирования беременности [R.E. Little, B.C. Gladen, 1999; L. Myatt, X. Cui, 2004].

Таким образом, образование активных форм кислорода прослеживается на всех этапах функционирования репродуктивной системы женщин. Также следует отметить физиологическое значение свободнорадикальных процессов в регуляции активности желтого тела и созревания фолликулов. Поэтому нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса могут относительно легко возникать в тканях яичника, маточных труб и матки, что может способствовать развитию и прогрессированию заболеваний органов малого таза у женщин.

1.2. Нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса и эндогенная интоксикация у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза

В ряде исследований отечественных и зарубежных авторов показано развитие окислительного стресса у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза [A. Agarwal et al., 2008; K.H. Al-Gubory et al., 2010]. В большинстве исследований проводилось изучение лабораторных биохимических и биофизических исследований крови больных хронической воспалительной болезнью матки, реже – хроническим сальпингитом или оофоритом и практически не встречаются исследования,

посвященные изучению особенностей сочетанного течения рассматриваемых нозологических форм. Так в работе [О.С. Городецкая и соавт., 2012] показано увеличенное содержание промежуточных (диеновых и триеновых конъюгатов) и конечных (полимерных флуоресцирующих оснований Шиффа) продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитарной взвеси больных хроническим эндометритом. При этом в данном исследовании указывается, что проведение терапии по традиционной схеме в течение 1 месяца не способствует снижению уровня свободнорадикальных процессов. Активность ферментов антиоксидантной защиты (каталазы и супероксиддисмутаза) у этих же больных была сниженной и оставалась на том же уровне после проведения лечения, без дополнительной метаболической коррекции. Схема перекисных модификаций липидов представлена на рисунке 1.1. На данной схеме видна последовательность образования различных продуктов окислительных модификаций ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов мембран, определение которых используют в лабораторной диагностике интенсивности окислительных нарушений [V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze, 2017; A. Panisello-Roselló et al., 2018]. По изменению концентрации соединений, имеющих изолированные двойные связи (так называемые диеновые и триеновые конъюгаты) можно судить об активности начальных этапов перекисных модификаций биомолекул. Определяя содержание малонового диальдегида и шиффовых оснований, судят об интенсивности накопления конечных продуктов окисления липидов свободными радикалами и реактивными пероксидами [A.S. Silveira et al., 2018]. Так как окислительный стресс очень многогранный процесс обычно стараются максимально разносторонне оценить как интенсивность свободнорадикальных процессов, так и функциональное состояние антиоксидантной системы на разных уровнях и в разных биологических жидкостях, клеточных компартментах [H. Sies et al., 2015].

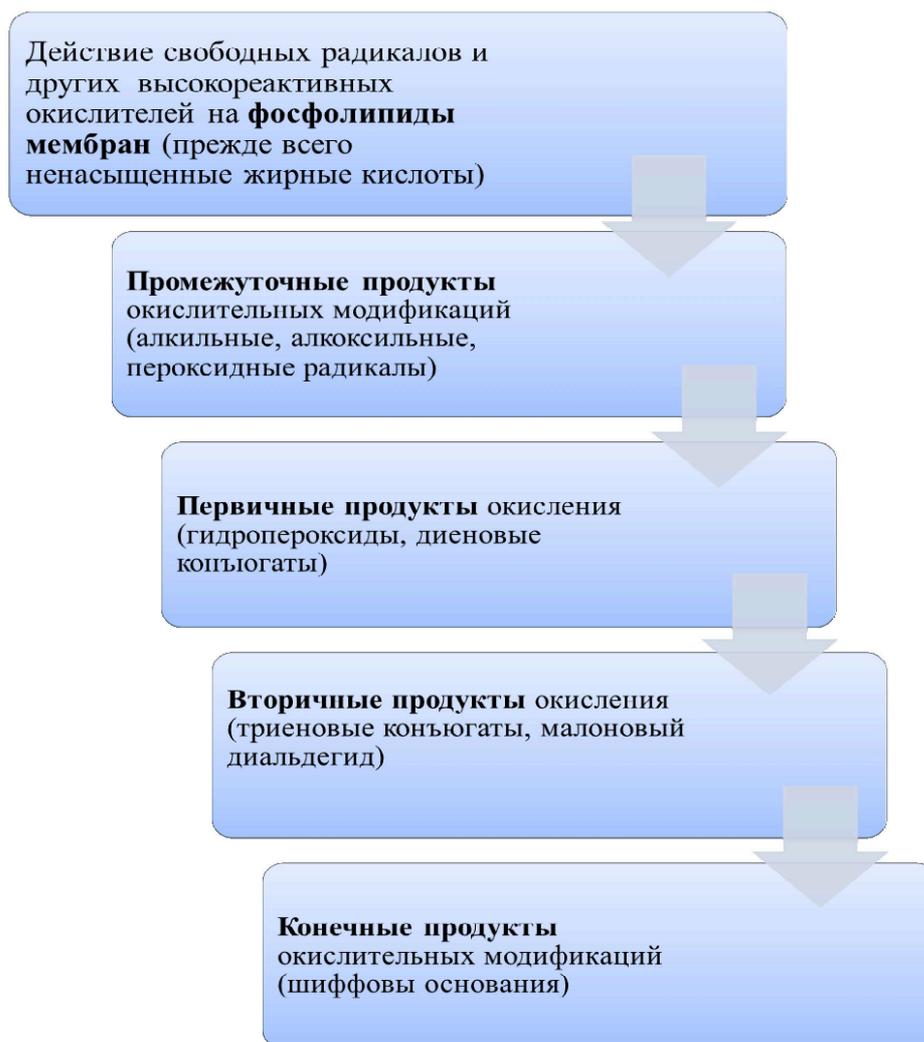


Рисунок 1.1 – Схема образования различных продуктов окислительных модификаций ненасыщенных жирных кислот

Усиление процесса накопления субстратов липопероксидации с сопряженными двойными и тройными связями, малонового диальдегида также показано в работах [Л.В. Сутурина и соавт., 2010; И.Н. Данусевич и соавт., 2016; Л.И. Колесникова и соавт., 2013], в которых изучали и другие параметры, характеризующие состояние антиоксидантной защиты крови у больных хроническим эндометритом. В результате было определено сниженное значение уровня общей антиокислительной активности крови на 33 % и концентрации ретинола на 44 %, увеличенное на 10 % значение содержания окисленной формы глутатиона. Интересные данные получены при исследовании обмена железа и показателей баланса про-/антиоксиданты

у женщин с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов и железодефицитными состояниями [З.Б. Хаятова и соавт., 2008]. Было показано, что у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (в исследовании в основном участвовали женщины с обострением хронического сальпингоофорита) высокая прооксидантная активность сыворотки крови сопровождается компенсаторным ростом ее антиоксидантного потенциала, которого не было зафиксировано у больных с сочетанным течением железодефицитной анемии с изученными в данной работе воспалительными заболеваниями. В исследовании О.П. Виноградовой и соавторов [О.П. Виноградова и соавт., 2013] также представлено изучение показателей обмена железа, меди и прооксидантно-антиоксидантного баланса у больных с разными вариантами клинического течения метроэндометрита и сальпингоофорита. Повышенное внимание к обмену этих микроэлементов связано с возможностью металлов с переменной валентностью индуцировать свободнорадикальные процессы за счет относительной легкости отдачи электрона [L.R. Vasconcellos et al., 2016; N. Ravon et al., 2018; X. Yu et al., 2018]. В данной статье показано снижение уровня сывороточного железа, которое хорошо коррелировало со степенью тяжести основного патологического процесса. Авторы предполагают, что это может быть связано как раз с включением компенсаторных механизмов, направленных на предотвращение дальнейшего повреждения клеток активно участвующим в окислительно-восстановительных реакциях двухвалентным железом. Также как и в рассмотренных выше работах показано увеличение в 1,6–2,3 раза содержания малонового диальдегида в крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза, причем уровень данного показателя также хорошо коррелировал со степенью тяжести заболевания. Уровень общей антиоксидантной активности существенных изменений не претерпевал в подгруппе больных с легкой формой заболевания, однако прогрессирующе снижался при усугублении течения

сальпингоофорита и метроэндометрита. Похожие результаты были получены в исследовании [А.А. Конопля и соавт., 2015], в котором у больных хронической воспалительной болезнью матки были определены увеличенные значения в крови концентрации малонового диальдегида в 2 раза, уровень ацилгидропероксидов был увеличен еще более значительно – в 4,2 раза, при этом общая антиоксидантная активность плазмы крови была снижена на 25 %. Активность каталазы и супероксиддисмутазы у больных в плазме крови была незначительно снижена (на 10–15 %), однако необходимо иметь в виду, что активность ферментов антиоксидантной защиты целесообразнее определять в эритроцитарной взвеси, где она значительно выше и сами ферменты выполняют свои функции, в плазму крови данные ферменты попадают вероятнее всего «случайным образом» из частично разрушающихся клеток тканей и эритроцитов процессе их обновления [М. Jóźwik et al., 1997; P.S. Ogunro et al., 2010]. Интересно это исследование также в виду определения концентрации малонового диальдегида и каталазной активности в вагинально-цервикальном смыве. При этом, как и следовало ожидать, уровень продуктов окислительных модификаций липидов был увеличен в 1,7 раза, однако была определена также увеличенная на 31 % активность каталазы. Сниженные значения активности ферментов антирадикальной защиты, таких как супероксиддисмутаза, каталаза и параоксаназа определены также в работе Кирилловой Н.В. и соавторов [Н.В. Кириллова и соавт., 2017]. О.А. Пересада и соавторы в своем исследовании [О.А. Пересада и соавт., 2012] указывают, что наиболее информативными для оценки эффективности фармакологической коррекции метаболического статуса родильниц с послеродовым эндометритом являются показатели крови, характеризующие состояние системы «перекисное окисление липидов – антиокислительная активность», показатели агрегационной активности эритроцитов, а также показатели, характеризующие кислотно-щелочное равновесие, транспорт газов. Так в

данной работе было показано преобладание прооксидантной активности в эритроцитарной взвеси больных хронической воспалительной болезнью матки, над показателями антиоксидантной системы. На усиление продукции активных форм кислорода и снижение антиоксидантного потенциала крови у больных с послеродовым эндометритом также указывается в статьях [Л.В. Ванько и соавт., 2010; А.А. Вересова и соавт., 2013; M.W. Russell, J. Mestecky, 2010]. Увеличение показателей индуцированной пероксидом водорода и ионами Fe^{+2} биохемиллюминесценции сыворотки крови, отражающей интенсивность генерации свободных радикалов, показано в работе [О.С. Городецкая и соавт., 2011]. В данной работе указывается, что и максимум вспышки хемиллюминесценции и светосумма хемиллюминесценции за 30 секунд у больных хроническим неспецифическим эндометритом увеличены на 35–40 % относительно контрольных значений. Максимальное значение вспышки хемиллюминесценции при этом дает представление о потенциальной способности биологического объекта к образованию свободных радикалов, а светосумма за определенный период, в данном случае за 30 секунд, отражает генерацию вторичных и третичных радикалов, в том числе соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления [И.И. Павлюченко и соавт., 2006; R. Radi et al., 2018].

Развитие окислительного стресса подтверждено в экспериментальных исследованиях при моделировании эндометрита у лабораторных животных с использованием раствора аутокаловых масс [В.М. Краснова и соавт., 2018]. В данной работе показано усиление образования продуктов липопероксидации в плазме крови, особенно диеновых конъюгатов и оснований Шиффа, однако их концентрация быстро снижалась по мере стихания воспалительного процесса. Более длительно поддерживалось в плазме крови высокое значение суммарного уровня продуктов окислительной модификации белков за счет разных фракций карбонильных производных (альдегидных и кетоновых динитрофенилгидразонов). Вероятно,

продукты окислительных модификаций белковых молекул более стабильные и медленнее элиминируются из организма [Т. DiMarco, С. Giulivi, 2007].

В ряде работ указывается на развитие эндогенной интоксикации у больных с обострением хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. В исследовании [О.А. Бирючкова и соавт., 2015] показано увеличение на 10–30 % содержания в крови веществ со средней молекулярной массой у больных сальпингоофоритом. По данным авторов существенного диагностического значения данный тест не имел и не позволил провести адекватную оценку степени тяжести патологического процесса. Однако следует отметить, что в настоящее время разработаны более объективные критерии оценки степени эндогенной интоксикации, основанные на определении содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в более широкой спектральной области УФ-света [И.И. Павлюченко и соавт., 1999; И.И. Павлюченко и соавт., 2003; М.Я. Малахова и соавт., 2011; S.S. Dzhimak et al., 2015].

1.3. Возможности коррекции нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза

Метаболическая терапия при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза может быть направлена на усиление тканевого обмена и минимизацию последствий гипоксии [И.С. Сидорова и соавт., 2010; В.Е. Балан и соавт., 2017]. Для этого могут быть использованы различные группы препаратов, такие как биогенные стимуляторы (актовегин), антиоксиданты (токоферолы, аскорбиновая кислота), средства, направленные на улучшение энергообеспечения и детоксикацию (глутаминовая кислота, янтарная кислота, метионин), ферменты (лонгидаза)

и др. [A.L. Levonen et al., 2014; N. Shivavedi et al., 2018]. Антиоксидантами называют средства, ингибирующие процессы свободнорадикального окисления биомолекул, ведущие к повреждению клеточных структур, прежде всего биомембран. По принципу действия принято делить антиоксидантные средства на прямые и косвенные [С.С. Михайлов 2008]. Первые непосредственно нейтрализуют свободные радикалы и другие сильные окислители, являются восстановителями, поэтому их активность можно определить в тест-системах *in vitro*. Большинство используемых биологически активных добавок и лекарственных средств антиоксидантной направленности относятся к этой группе. Косвенные антиоксиданты влияют на обмен веществ таким образом, что, например, снижается продукция свободных радикалов или повышается активность ферментов антирадикальной защиты [Ю.С. Панасенкова и соавт., 2013]. Одной из наиболее интересных классификаций прямых антиоксидантов является классификация по химическому строению, также во многом объясняющая механизм их действия [В.Г. Зайцев и соавт., 2003; Е.В. Прадедова и соавт., 2011]. В соответствии с этой классификацией выделяют доноры протонов (токоферол, флавоноиды, глутатион, липоевая кислота, аскорбиновая кислота), полиены (ретинол, каротиноиды), катализаторы (супероксиддисмутаза, имитаторы ферментов), ловушки радикалов и хелаторы (карнозин, флавоноиды). Антиоксиданты можно также подразделять на эндогенные и экзогенные [Е.В. Прадедова и соавт., 2011]. К эндогенным антиоксидантам относят вещества, синтезируемые в организме человека, такие как трипептид глутатион, липоевая кислота, дипептид карнозин, ферменты антиоксидантной защиты. Экзогенные антиоксиданты – вещества, поступающие с пищей, чаще всего витамины, или синтетические средства (таблица 1.1). По преимущественному действию в водной фазе или липидах мембран антиоксиданты делят на гидрофильные (глутатион, аскорбиновая кислота и др.) и липофильные (ретинол, токоферол и др.).

Таблица 1.1 – Классификация средств антиоксидантной направленности

Группа		Примеры	
		Эндогенные	Экзогенные
Косвенные антиоксиданты		Янтарная кислота, инозин	Мексидол, триметазидин
Прямые антиоксиданты	Доноры протона	Глутатион, липоевая кислота	Тиотриазолин, аскорбиновая кислота, биофлавоноиды, токоферол
	Полиены	–	Ретинол, ликопин, каротиноиды
	Катализаторы	Супероксид-дисмутаза, каталаза и другие ферменты антиоксидантной защиты	Имитаторы ферментов, микроэлементы – селен, цинк
	Ловушки радикалов	–	фенил-трет-бутилнитрон
	Хелаторы	Карнозин	ЭДТА, флавоноиды

Одной из наиболее простых классификаций антиоксидантов является деление их по каталитической активности на ферментативные (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и другие ферменты антирадикальной защиты) и неферментативные [P. Ahmad et al., 2008; L.A. Pham-Huy et al., 2008]. Известны также другие способы стимуляции эндогенной антиоксидантной системы, как одного из звеньев системы неспецифической резистентности, за счет физиотерапевтических воздействий [О.С. Городецкая, Р. Чандра-Д'Мелло, 2012; С.А. Гавриш и соавт., 2015], использования реакций изотопного обмена [В.Ю. Фролов и соавт., 2012; А.А. Basov, M.G. Baryshev et al., 2013; S.S. Dzhimak et al., 2014; S.S. Dzhimak, M.G. Baryshev et al., 2015]. Однако, очевидно, что любые терапевтические мероприятия, приводящие к затиханию патологических процессов, нормализуют также окислительный метаболизм, восстанавливают баланс прооксиданты-антиоксиданты.

Для коррекции окислительного стресса у больных хронической воспалительной болезнью матки в различных научно-исследовательских работах были использованы такие антиоксиданты как тиотриазолин, аскорбиновая кислота, цитофлавин и другие [O. Jaiyeoba et al., 2011].

Тиотриазолин – тиолсодержащий антиоксидант, использующийся чаще всего в качестве гепатопротектора [Н.А. Волошин и соавт., 2011]. В работах [М.С. Чурикова, Г.О. Гречканев, 2013; Г. Гречканев и соавт., 2015] использовали тиотриазолин в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза, в том числе больных сальпингоофоритом. В результате была достигнута стабилизация процессов окисления липидов мембран, что было особенно заметно при сравнении с результатами традиционного лечения. Выявленные эффекты были подтверждены изменениями параметров биохемилюминесценции, а также повышение активности каталазы и супероксиддисмутазы в крови больных в процессе лечения. В работе [О.А. Пересада и соавт., 2012] исследовали влияние препарата «Руферон» на функционально-метаболические показатели клеток крови больных с послеродовым эндометритом. Руферон – противовирусное средство, содержащее аскорбиновую кислоту, которая, как предполагается, усиливает противовирусное и иммуномодулирующее действие интерферона. В данном случае также было показано снижение уровня перекисного окисления липидов и нормализация прооксидантно-антиоксидантного баланса крови в процессе лечения.

Включение в схему метаболической терапии хронического эндометрита цитофлавина (активные вещества: янтарная кислота – 300 мг, инозин – 50 мг, никотинамид – 25 мг, рибофлавин – 5 мг) позволило повысить эффективность лечения, в то время как традиционная фармакотерапия не оказывала адекватного корригирующего влияния на метаболические и иммунологические показатели [А.А. Конопля и соавт., 2015]. Так на фоне введения гепона и цитофлавина отмечалась коррекция содержания в вагинально-цервикальном смыве ИЛ-8, С4-компонента комплемента и в еще большей степени по сравнению со стандартным лечением – уровень противовоспалительных цитокинов и неоптерина. Также в процессе лечения ускорялось снижение концентрации малонового

диальдегида и ацилгидропероксидов, продуктов окислительных модификаций биомолекул, отмечалось более выраженное увеличение активности каталазы и особенно супероксиддисмутазы.

В работе [Г.О. Гречканев и соавт., 2016] представлены результаты коррекции нарушений окислительного метаболизма у больных хроническим эндометритом с использованием внутриматочных орошений озонированной дистиллированной водой. При этом после проведения 5-ти дневного курса вышеуказанных процедур отмечалась нормализация, увеличенных до лечения показателей хемилюминесценции, содержания диеновых и триеновых конъюгатов, а также возрастание активности каталазы и супероксиддисмутазы. Возможности озонотерапии были изучены в экспериментальном исследовании на крысах, у которых моделировали воспалительные заболевания органов малого таза путем внутриматочного введения смеси бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *M. urealyticum*) с последующим выполнением манипуляций механического повреждения эндометрия шлифовальной иглой и временной закупорки шейки матки желатиновой губкой [A. Wei et al., 2018]. Через 15 суток после начала эксперимента животным в полость матки вводили озонированную воду в концентрациях от 15 мкг/мл до 60 мкг/мл озона в объеме 1 мл/сутки (контрольной группе крыс вводили только дистиллированную воду). Через семь дней проведения терапии крыс выводили из эксперимента, забирали венозную кровь для иммунологических исследований и ткань стенки матки для гистологических и иммуногистохимических исследований. В результате полученные данные показали перспективность озонотерапии воспалительных заболеваний матки. Ключевыми результатами, полученными в рассматриваемом исследовании после введения озонированной воды, особенно в высоких концентрациях 45–60 мкг/мл было снижение содержания ИЛ-6 и ФНО- α у крыс с воспалительными процессами в эндометрии, тогда как содержание ИЛ-2 увеличивалось.

Проведя анализ литературных данных, следует обратить внимание на общие тенденции в работах различных отечественных и зарубежных авторов. Во-первых, показано, что у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза развиваются нарушения в системе прооксиданты-антиоксиданты, по выраженности которых можно судить о степени тяжести патологического процесса и эффективности фармакологической коррекции. Во-вторых, традиционные схемы лечения рассматриваемых нозологических форм не обеспечивают нормализации окислительных нарушений и поддержания адекватного функционального состояния антиоксидантной системы. Последнее актуализирует поиск способов метаболической коррекции с использованием средств антиоксидантной направленности, тем более что имеется ряд работ, указывающий на перспективность выбранного направления.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика групп больных

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.

Общими критериями включения были обозначены: наличие добровольного информированного согласия на обследование, соответствие молодому возрасту взрослого населения (25–44 лет), нормальному индексу массы тела (19,9–24,9), длительность заболевания не менее 3 лет. Для соответствующих групп больных также критерием включения было наличие верифицированного диагноза соответствующего одного или нескольких исследуемых заболеваний. Критериями исключения были обозначены: наличие любых острых или хронических заболеваний в стадии обострения, не относящихся к исследуемым заболеваниям, возраст менее 44 или более 60 лет; отсутствие добровольного информированного согласия на обследование.

Все испытуемые женщины наблюдались в Клинике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный врач Крутова Виктория Александровна.

Для выполнения поставленных задач были сформированы 3 группы женщин (рисунок 2.1), разделенных на ряд подгрупп. Контрольная группа

(1-я группа, группа К) была сформирована из 30 практически здоровых женщин (средний возраст $29,2 \pm 2,0$ лет), без каких-либо хронических заболеваний в анамнезе или острых заболеваний на момент обследования, наблюдавшихся в рамках диспансеризации взрослого населения.

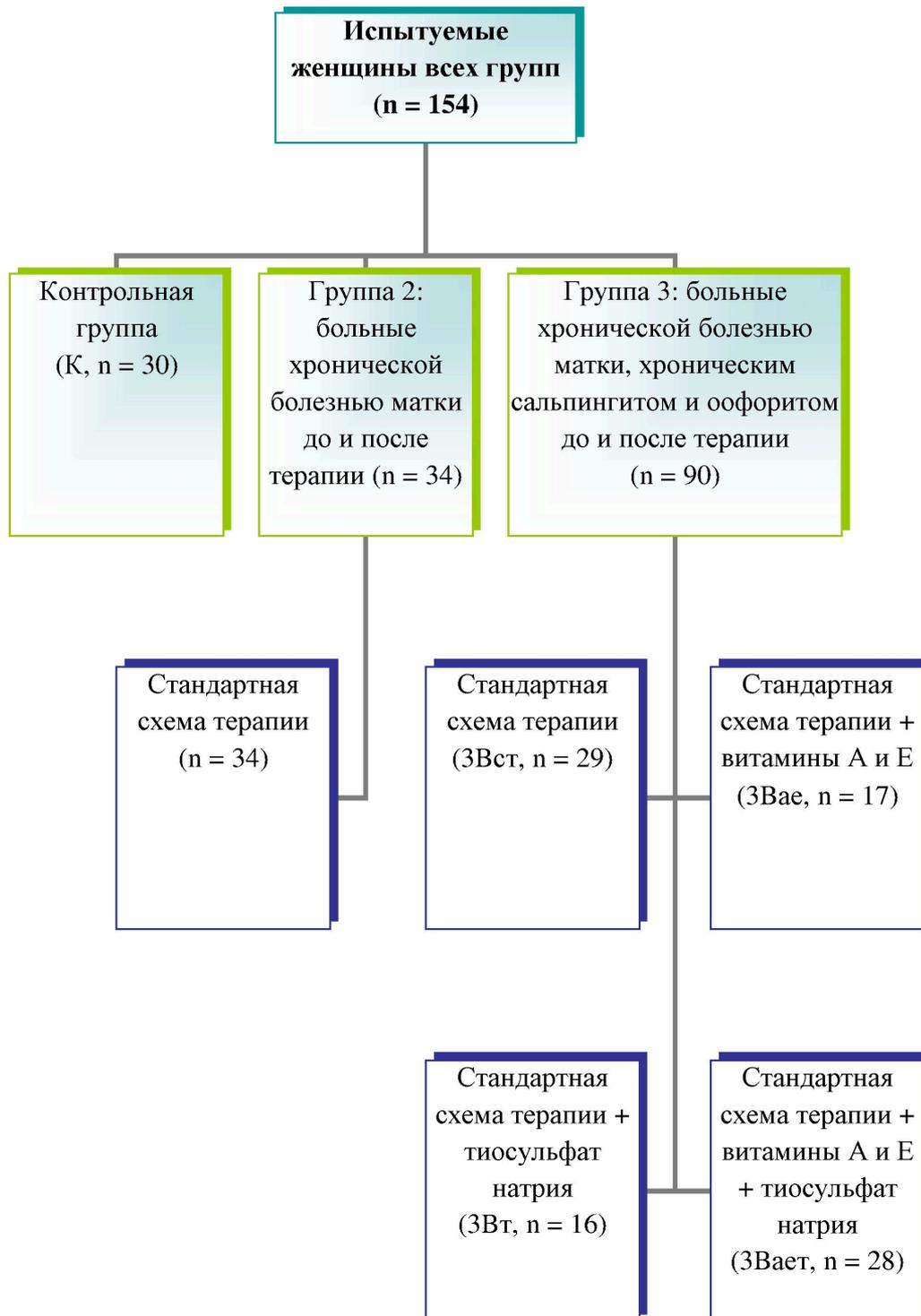


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Группа 2 была представлена 34 женщинами (средний возраст $30,0 \pm 2,1$ лет), поступившими на стационарное лечение по поводу обострения хронической воспалительной болезни матки.

Группу 3 составили 90 испытуемых женщин (средний возраст $30,6 \pm 2,1$ лет), поступивших на стационарное лечение по поводу обострения хронической воспалительной болезни матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом.

Верификация диагноза проводилась специалистами акушерами-гинекологами клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России на основании критериев диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза (таблица 2.2).

Больные хронической болезнью матки получали лечение только по стандартным схемам, включающим антибактериальную терапию (метронидазол и антибиотики: цефтриаксон, амоксициллин с клавулановой кислотой, доксициклин или кларитромицин), противогрибковые средства (флуконазол), нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак) и местную терапию – санация влагалища (свечи с хлоргексидином). Больные с сочетанным течением ХВБМ с двусторонним хроническим сальпингитом и оофоритом (группа 3) были разделены на 4 подгруппы по получаемой терапии в течение всего курса лечения:

- 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);

Таблица 2.1 – Общая характеристика данных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования больных опытных групп

Критерии диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза		Частота встречаемости у больных группы №, в %	
		2	3
Минимальные критерии, выявляемые при бимануальном влагалищном исследовании	болезненные тракции шейки матки	100	100
	болезненность при пальпации матки	100	72
	болезненность при пальпации придатков	74	100
Дополнительные критерии	температура, измеренная в ротовой полости, больше 38,3 °С	3	2
	слизисто-гнойные выделения из цервикального канала или из влагалища	97	96
	лейкоцитоз в вагинальном секрете	97	96
	повышение СОЭ	3	2
	увеличение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови	3	2
	обнаружение <i>N. gonorrhoeae</i> или <i>Ch. trachomatis</i> в цервикальном канале	3	2
Специфические критерии	гистологические признаки эндометрита при биопсии эндометрия	100*	100*
	обнаружение с помощью трансвагинального ультразвукового исследования или МРТ утолщенных, заполненных жидкостью маточных труб в сочетании со свободной жидкостью в малом тазу или тубоовариальным комплексом или без такового, или подозрение на инфекцию в малом тазу при доплерографическом исследовании	0*	20*
	лапароскопические признаки	0*	70*

Примечание: * – исследования проводились не у всех больных, данные приведены из расчета испытуемых лиц, подвергнутых данному инструментальному исследованию.

Общая схема (дизайн) исследования представлена на рисунке 2.1.

Стандартная схема терапии больных 3-й группы существенно не отличалась от представленного выше плана медикаментозного лечения больных 2-й группы. Использование тиосульфата натрия, ретинола и токоферола продиктовано их антиоксидантными, дезинтоксикационными, противовоспалительными и десенсибилизирующими эффектами, широкой доступностью и большим опытом применения в гинекологической практике.

Биологический материал у испытуемых лиц забирался на момент поступления в стационар до начала проведения терапевтических мероприятий и спустя 12–14 дней, на момент выписки женщин из лечебно-профилактического учреждения. У лиц контрольной группы биологический материал забирался однократно. Таким образом, были сформированы 3 группы, включая контрольную группу, биоматериал больных 2–3-й групп был разделен на подгруппы до и после лечения (подгруппы А и В).

В качестве материала для биохимических исследований использовали кровь и нестимулированную ротовую жидкость больных. Венозная кровь забиралась по стандартной процедуре из локтевой вены, натощак, с 8 до 9 утра в объеме 8–10 мл, в подготовленные стерильные пробирки с нанесенным гепарином натрия. Ротовая жидкость исследуемых женщин собиралась в то же время, что и кровь, методом сплевывания без стимулирования в стерильные пластиковые контейнеры в объеме 5–10 мл. Предварительно, за один час до сбора ротовой жидкости испытуемые проводили обычную для себя гигиену и через 30 минут ополаскивали полости рта теплой дистиллированной водой [И.М. Быков и соавт., 2008; Chih-Ko Yeh et al., 2010; A.A. Basov, V.A. Akopova et al., 2013; Y. Nam et al., 2018].

Сразу после забора материал доставляли в клинично-диагностическую лабораторию Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, где кровь и ротовая жидкость подвергались центрифугированию. Плазма крови без гемолиза, трехкратно отмытая эритроцитарная взвесь и, лишенный следов крови, супернатант ротовой жидкости далее, с соблюдением всех требований

по хранению и транспортировке, доставляли в лабораторию кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, где проводились дальнейшие биохимические исследования.

2.2. Лабораторные методы исследования

Для лабораторной оценки метаболических нарушений, развивающихся у исследуемых больных в крови и ротовой жидкости, проводили определение показателей функционирования антиоксидантной системы, интенсивности свободнорадикальных процессов и степени эндогенной интоксикации. Общая схема (дизайн) лабораторного этапа исследования представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Дизайн лабораторного этапа исследования

Показатели, характеризующие состояние:	Лабораторные исследования
Антиоксидантной системы	<ul style="list-style-type: none"> – активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы эритроцитов и ротовой жидкости; – концентрация восстановленного глутатиона в эритроцитах и содержание тиоловых групп плазмы крови; – общая антиоксидантная активность
Интенсивности свободнорадикальных процессов	<ul style="list-style-type: none"> – максимум вспышки и площадь люминол-зависимой H_2O_2 – индуцированной хемилюминесценции; – содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой; – содержание остатков битирозина
Эндогенной интоксикации	<ul style="list-style-type: none"> – определение содержания веществ со средней и низкой молекулярными массами в плазме крови, эритроцитарной взвеси и ротовой жидкости; показатели собственной и зондовой флуоресценции белков плазмы – крови
Интегральные методы оценки	<ul style="list-style-type: none"> – соотношение активности каталазы и супероксиддисмутазы оценка уровня резистентности организма к действию прооксидантных факторов по интегральному коэффициенту, характеризующему состояние тиоловых групп плазмы крови

В работе использовали следующие реактивы: флуоресцентный зонд 1-анилинонафталин-8-сульфонат (1,8-АНС), кверцетин, восстановленный глутатион, сульфосалициловая кислота, окисленный глутатион («Sigma», USA), тетраметилэтилендиамин («Merck Schuchardt OHG», Germany), трис(гидроксиметил)аминометан, гидропероксид трет-бутила, 2-тиобарбитуровая кислота, азид натрия, пероксид водорода 30 % («Вектон», Россия), аскорбиновая кислота, трихлоруксусная кислота, фосфат калия двузамещенный, ортофосфорная кислота, соляная кислота, гидроксид натрия, хлорид натрия («Реактив», Россия), 5,5'-дитиобис(2-нитробензойная) кислота, люминол, НАДФН («AppliChem», USA).

2.2.1. Определение функционального состояния антиоксидантной системы

Так как антиоксидантная система представляет собой очень сложную многокомпонентную систему, для наиболее объективной оценки ее функционирования требуется комплексное определение состояния ферментного и неферментного, низко- и высокомолекулярного, липофильного и гидрофильного звеньев, а также содержания продуктов окислительных модификаций биомолекул. Для оценки состояния ферментного звена антиоксидантной системы определяли активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в эритроцитах и ротовой жидкости.

Активность супероксиддисмутазы определяли по способу [В.А. Костюк, 1990], в котором в тест-системе с биожидкостью, содержащей исследуемый фермент в фосфатном буферном растворе с $\text{pH} = 8,35$ и кверцетин в конечной концентрации 1,4 мкМ, определяется степень торможения окисления кверцетина в присутствии тетраметилэтилендиамина в концентрации 0,8 мМ. Поскольку окисление кверцетина в данных условиях протекает с участием супероксидного анион-радикала, супероксиддисмутаза

способна снижать скорость реакции. Скорость реакции, таким образом, прямопропорционально зависит от активности фермента.

Каталазную активность определяли по способу, основанному на определении концентрации пероксида водорода в реакционной смеси до и после реакции [А.И. Карпищенко, 2002]. Концентрацию пероксида водорода определяли методом УФ-спектрофотометрии по поглощению раствора при 260 нм с учетом молярного коэффициента светопоглощения H_2O_2 равного $22 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Для более полной и объективной оценки функционирования первых линий ферментного звена антиоксидантной системы рассчитывался показатель соотношения активности КАТ/СОД [О.И. Доценко и соавт., 2010] в эритроцитарной взвеси и в ротовой жидкости по формуле:

$$\text{КАТ/СОД} = (\text{КАТ}_\text{O}/\text{КАТ}_\text{K})/(\text{СОД}_\text{O}/\text{СОД}_\text{K}),$$

где КАТ/СОД – интегральный соотношения активности каталазы и супероксиддисмутазы; КАТ_O – активность каталазы биожидкости испытуемых больных; СОД_O – активность супероксиддисмутазы биожидкости испытуемых больных; КАТ_K – среднее значение активности каталазы аналогичной биожидкости лиц контрольной группы; СОД_K – среднее значение активности каталазы аналогичной биожидкости лиц контрольной группы.

Активность глутатионпероксидазы определяли по способу, предполагающему инициацию реакции восстановления гидропероксида трет-бутила в присутствии избытка восстановленного глутатиона [А.И. Карпищенко, 2002]. При этом определяли скорость расходования восстановленной формы глутатиона в ходе реакции с помощью метанольного раствора реактива Элмана (5,5'-дитиобис(2-нитробензойная) кислота).

Определение активности глутатионредуктазы осуществляли с помощью спектрофотометрического способа, по которому регистрируется

скорость снижения оптической плотности реакционной системы при 340 нм за счет окисления НАДФН при ферментативном восстановлении глутатиона [А.И. Карпищенко, 2002; L.S. Kolesnichenko et al., 2003].

Состояние неферментного звена антиоксидантной системы эритроцитов оценивали по содержанию восстановленной формы глутатиона, а плазмы крови – по уровню белковых тиоловых групп. В плазме крови и ротовой жидкости также определяли общую антиоксидантную активность.

Концентрацию восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси определяли с помощью реактива Элмана после осаждения белков 20 %-й сульфосалициловой кислотой [А.И. Карпищенко, 2002; L.S. Kolesnichenko et al., 2003]. Уровень тиоловых групп белков в плазме крови определяли также с помощью 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной) кислоты, но без депротеинизации и в фосфатном буферном растворе при pH = 7,4 [И.В. Вережкина и соавт., 1977]. При этом проводили расчет содержания быстрореагирующих SH-групп (реагирующих в первые 3 минуты с реактивом Элмана, легкодоступные тиоловые группы, SH_д) и медленнореагирующих (реагирующих с 3-й по 30-ю минуты, труднодоступные, SH_т), а также суммы тиоловых групп. Содержание тиоловых групп в плазме крови рассчитывали по отношению к 1 грамму белка, концентрацию которого в плазме крови и ротовой жидкости определяли спектрофотометрическим способом по поглощению света в УФ области при 260 и 280 нм [В.С. Камышников, 2004].

Содержание тиоловых групп определяли также после окисления их *in vitro* раствором пероксида водорода в конечной концентрации в реакционной смеси $1,8 \cdot 10^{-4}$ %. После чего рассчитывали окисляемость SH-групп плазмы крови, что косвенно отражает ее общую антиперекисную активность.

Для более полной комплексной оценки нарушений тиолового звена антиоксидантной системы определяли значение разработанного при непосредственном участии автора данного исследования, способа оценки

резистентности организма к действию прооксидантных факторов [К.А. Попов и соавт., 2017]. Данный способ подразумевает расчет соотношения легкодоступных/труднодоступных тиоловых групп (SH_L/SHT), обозначаемого K_1 , как было описано выше, и окисляемости тиоловых групп плазмы крови ($O\%$), что также было описано выше. После чего рассчитывался интегральный коэффициент по формуле:

$$ИК = (K_1/0,35) \cdot (O\%/17)^2,$$

где 0,35 и 17 – коэффициенты, соответствующие средним значениям соотношения легкодоступных/труднодоступных тиоловых групп (K_1) и их окисляемости ($O\%$) в плазме крови условно здоровых обследованных лиц соответственно.

При значении $ИК \leq 1,5$ усл. ед. определяли нормальный баланс системы антиоксидантной защиты плазмы крови и высокую резистентность к действию прооксидантных факторов. При увеличенных значениях ИК выше 1,5 усл. ед., а в большинстве случаев превышение этого показателя у испытуемых больных достигало значений в 10 и более раз, по сравнению с контрольной группой условно здоровых лиц, регистрировали дисбаланс тиолового звена антиоксидантной системы, сниженную резистентность плазмы крови к действию прооксидантных факторов.

Общую антиоксидантную активность плазмы крови и ротовой жидкости определяли с помощью амперометрического способа, с использованием анализатора антиоксидантной активности «ЦветЯуза-ААА-01» (ОАО НПО Химавтоматика, Россия). Данный способ основан на измерении силы электрического тока, возникающего при окислении исследуемой биожидкости на поверхности рабочего электрода с последующим сравнением полученного сигнала с сигналом стандарта [И.М. Быков и соавт., 2005; А.А. Басов и соавт., 2013; А.А. Басов, И.М. Быков, 2013]. В качестве стандартных растворов использовались растворы аскорбиновой кислоты с известной концентрацией, на основании измерения которых был построен калибровочный график.

2.2.2. Определение показателей интенсивности свободнорадикальных процессов

Выраженность свободнорадикальных процессов оценивали по уровню люминол-зависимой H_2O_2 – индуцированной хемилюминесценции плазмы крови или ротовой жидкости, которую измеряли с помощью люминотестера LT-01 («Horos», Joint Venture Soviet-Swedish Company). Проводили определение максимума вспышки и площади хемилюминесценции за 25 секунд исследуемой биожидкости против стандартного раствора люминола [А.А. Басов и соавт., 2003; А.А. Басов и соавт., 2013].

Накопление продуктов окислительных модификаций биомолекул оценивали по содержанию веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивные продукты), представляющие, прежде всего, продукты перекисного окисления липидов, в том числе малоновый диальдегид [В.С. Камышников, 2004].

2.2.3. Оценка степени эндогенной интоксикации

Для оценки выраженности эндогенной интоксикации определяли общее содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой (ВСиНММ) в эритроцитарной взвеси и плазме крови по методике М.Я. Малаховой и соавт. [С.В. Оболенский и соавт., 1991; М.Я. Малахова и соавт., 2011]. Данный способ основан на предварительном полном осаждении белков биожидкости с помощью раствора трихлоруксусной кислоты, с последующим определением всех веществ оставшихся в растворе (субстратов эндогенной интоксикации) и поглощающих свет в УФ области спектра от 238 до 298 нм. К определяемым таким способом субстратам эндогенной интоксикации относят продукты деградации белков тканей, олигопептиды, биогенные амины и другие вещества, обладающие или потенциально обладающие биологической активностью.

2.2.4. Оценка показателей флуоресценции белков плазмы крови

Показатели белковой флуоресценции плазмы крови могут быть использованы для определения различных физико-химических характеристик молекул белков. На параметры флуоресценции белков оказывают влияние различные специфические факторы – ионы металлов, низкомолекулярные и высокомолекулярные лиганды, другие белки. Поэтому изменения относительно постоянного химического состава плазмы крови вследствие эндогенной интоксикации при связывании токсических субстратов с белками или изменения белковых молекул вследствие их окислительных модификаций отражаются на параметрах собственной и зондовой флуоресценции. Собственная флуоресценция белков обусловлена наличием остатков ароматических аминокислот, прежде всего остатков триптофана (возбуждение 280–295 нм, испускание 300–350 нм). Таким образом, интенсивность собственной флуоресценции молекул белков зависит от окружения остатков триптофана [Г.А. Залесская, Т.О. Маслова 2010; Е.В. Немцева и соавт., 2016]. Также для изучения конформационных состояний белков используется зондовая флуоресценция. Использование флуоресцентных зондов и меток в исследованиях белковых макромолекул дает большую информацию о физико-химическом состоянии отдельных участков в белковых молекулах. Флуоресцентные молекулярные зонды более тонко чувствуют изменения своего окружения и являются высокочувствительными датчиками изменений, происходящих с белковыми молекулами [Е.А. Короленко и соавт., 2007; I.M. Kuznetsova et al., 2012].

Оценку собственной флуоресценции триптофанилов белков плазмы крови проводили после разведения плазмы крови до концентрации общего белка 0,5 мг/мл при длине волны возбуждения – 280 нм и испускания – 330 нм. Концентрацию общего белка в плазме крови определяли спектрофотометрическим способом по поглощению света в УФ области при 260 и 280 нм. Для измерения зондовой флуоресценции использовали

гидрофобный зонд 1,8-АНС в конечной концентрации 0,039 мг/мл. Плазму крови перед исследованием также разводили до концентрации белка 0,5 мг/мл, интенсивность флуоресценции измеряли при длине волны возбуждения – 380 нм и испускания – 490 нм. Измерение интенсивности флуоресценции проводили с использованием спектрофлуориметра CM 2203 (SOLAR, Беларусь) при 25 °С.

2.3. Статистическая обработка результатов исследования

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].

Глава 3

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

3.1. Особенности состояния антиоксидантной системы у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза

В ходе исследований было проведено комплексное исследование состояния различных звеньев системы антиоксидантной защиты у больных хронической воспалительной болезнью матки и при сочетанном течении ее с двусторонним хроническим сальпингитом и оофоритом до и после терапии по стандартным схемам. Исследование включало изучение общей антиоксидантной активности биожидкостей, оценку состояния тиолового звена антиоксидантной системы, а именно содержания и реактивности тиоловых групп плазмы крови, концентрации восстановленной формы трипептида глутатиона в эритроцитах, активности ферментов метаболизма глутатиона. Кроме того, для более полной оценки состояния ферментного звена антирадикальной защиты определяли активность супероксиддисмутазы и каталазы в ротовой жидкости и эритроцитарной взвеси.

Определение общей антиоксидантной активности плазмы крови амперометрическим способом показало сниженные ее значения у больных всех групп как на момент поступления для проведения лечения, так и после (рисунок 3.1). У больных ХВБМ значения антиоксидантной активности плазмы крови были ниже контрольных цифр на 20,2 %, после проведения лечения рассматриваемый показатель статистически значимо возрастал на 11,1 % ($p = 0,0277$), но оставался существенно ниже контрольных цифр (на 11,3 %). Плазма крови больных с сочетанным течением ХВБМ, хронического сальпингита и оофорита характеризовалась значениями общей антиоксидантной активности на 23,1 % ниже контрольных значений, что

примерно соответствовало значению аналогичного показателя 2-й группы до лечения. Проведение лечения также способствовало увеличению антиокислительной емкости плазмы крови у больных 3-й группы на 7,6 % ($p = 0,0180$).

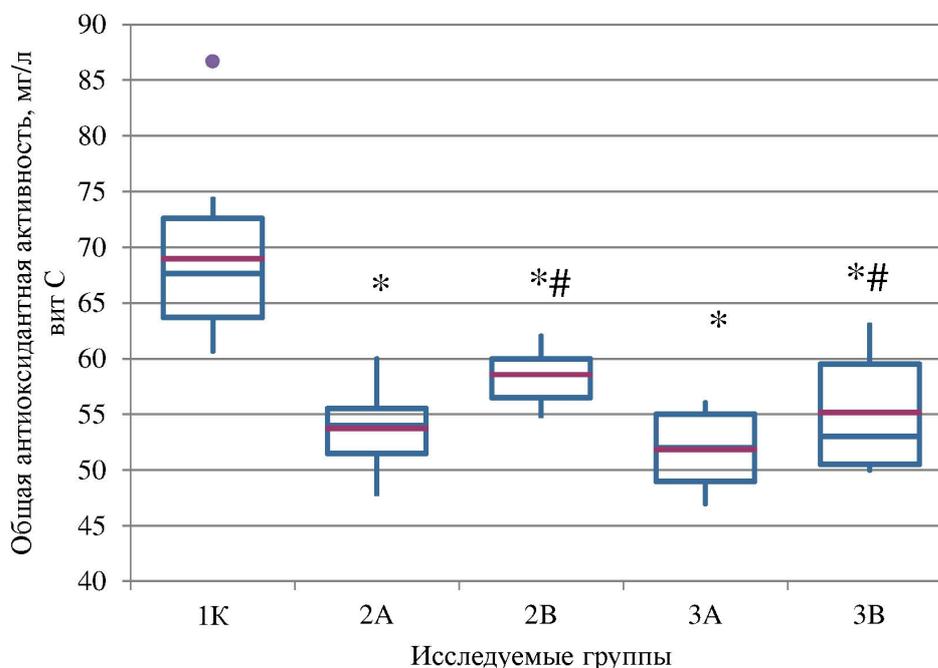


Рисунок 3.1 – Общая антиоксидантная активность плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me ($p_{0,25}/p_{0,75}$)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп;

– статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения)

Антиоксидантная активность ротовой жидкости больных исследуемых групп, несмотря на значительно более низкие средние значения и медианы, статистически значимо не отличалась от значений аналогичных показателей контрольной группы, вероятно ввиду широкой биологической вариабельности данного показателя даже у относительно здоровых лиц. Рассматриваемые показатели ротовой жидкости испытуемых лиц до и после лечения также не имели статистически значимых отличий (рисунок 3.2).

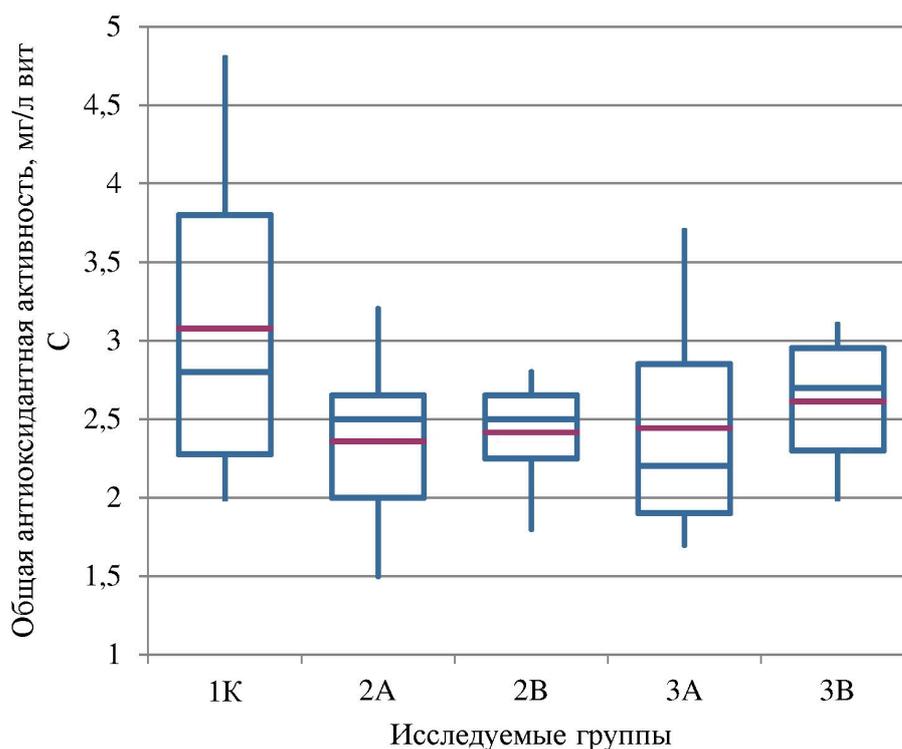


Рисунок 3.2 – Общая антиоксидантная активность ротовой жидкости больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p_{0,25}/p_{0,75})):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп;

– статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения)

Исследование состояния первых двух линий ферментного звена антиоксидантной системы показало развитие дисбаланса антиоксидантной системы крови, характеризующегося высокими значениями каталазной активности (таблица 3.1). Так у больных 2-й группы на момент поступления в стационар регистрировались увеличенные на 30,5 % значения активности каталазы по сравнению с аналогичным показателем группы относительно здоровых испытуемых, однако такое изменение оказалось статистически незначимым ($p = 0,0648$). У больных 3-й группы до проведения лечения были

определены еще более высокие значения данного параметра – на 54 % статистически значимо выше контрольных цифр ($p = 0,0003$). Существенных изменений в подгруппах больных до и после проведения терапии выявлено не было, также значимых различий между показателями испытуемых лиц 2-й и 3-й групп не было установлено ($p = 0,0747$). 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.

Таблица 3.1 – Активность ферментов антиоксидантной защиты эритроцитов больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me ($p_{0,25}/p_{0,75}$))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы				
	1 (контроль)	2		3	
		A	B	A	B
СОД, %ing	48,30 (42,55/53,03)	45,44 (41,09/47,90)	34,27 (13,42/48,25)	44,80 (42,06/47,90)	44,80 (39,10/49,75)
КАТ, моль/(мин×л)	27,2 (26,0/30,0)	35,5 (28,0/42,6)	37,6 (30,3/38,8)	41,9* (40,2/43,6)	43,4* (37,3/45,2)
КАТ/СОД, отн. ед.	1,0 (0,9/1,1)	1,7* (1,4/1,9)	2,3* (0,9/4,9)	1,6* (1,4/1,9)	1,7* (1,5/2,0)

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; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В. Обозначения показателей: СОД – активность супероксиддисмутазы, КАТ – активность каталазы. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения).

Оценка соотношения активности каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитарной взвеси показала превалирование каталазной активности во всех опытных группах (таблица 3.1). У больных 2-й группы, на момент поступления в лечебно-профилактическое учреждение, данный коэффициент был в 1,7 раза

выше контрольных значений ($p = 0,0042$), а у больных с сочетанным течением хронической воспалительной болезни матки с двусторонним сальпингитом и оофоритом – в 1,6 раза выше контроля ($p = 0,0018$). Существенных изменений рассматриваемого показателя между 2–3 группами и между подгруппами до и после лечения зафиксировано не было.

В ротовой жидкости были зафиксированы более существенные изменения (таблица 3.2). Активность супероксиддисмутазы у больных хронической воспалительной болезнью матки и при сочетанном ее течении с сальпингоофоритом на момент поступления в стационар превышала значения контрольной группы. Так у больных 2-й группы рассматриваемый показатель на 38,2 % был выше значения аналогичного показателя практически здоровых лиц, а у больных 3-й группы – на 43,4 % ($p = 0,0208$).

Таблица 3.2 – Активность ферментов антиоксидантной защиты ротовой жидкости больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me ($p_{0,25}/p_{0,75}$))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы				
	1 (контроль)	2		3	
		A	B	A	B
СОД, %ing	12,90 (11,00/15,50)	17,83 (14,74/18,94)	30,52*# (26,84/32,93)	18,50* (16,25/21,25)	46,73*# (34,58/54,41)
КАТ, ммоль/(минхл)	67,4 (53,3/102,0)	56,9 (33,9/83,2)	16,4*# (13,6/34,5)	69,3 (47,7/71,1)	19,9* (8,9/27,1)
КАТ/СОД, отн. ед.	1,0 (0,8/1,4)	0,9 (0,8/1,1)	0,11*# (0,08/0,15)	0,6* (0,2/0,7)	0,08* (0,03/0,13)

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; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В. Обозначения показателей: СОД – активность супероксиддисмутазы, КАТ – активность каталазы. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения).

Между значениями показателей 2-й и 3-й групп статистически значимых отличий выявлено не было. Проведение терапевтических мероприятий способствовало дальнейшему увеличению активности супероксиддисмутазы ротовой жидкости. У больных хронической воспалительной болезнью матки активность данного фермента возрастала в 1,7 раза ($p = 0,0330$), а у испытуемых лиц 3-й группы – в 2,5 раза ($p = 0,0019$), относительно аналогичных показателей испытуемых лиц 2–3 групп, определенных на момент их поступления в лечебно-профилактическое учреждение.

Активность каталазы ротовой жидкости больных 2–3 групп до лечения статистически значимо не отличалась от значения аналогичного показателя контрольной группы (таблица 3.2). Однако, на фоне терапии, каталазная активность ротовой жидкости резко снижалась у больных подгруппы 2-II и 3-II – в среднем в 3,5 раза ($p = 0,0330$ при сравнении показателей I и II подгрупп 2-й группы; $p = 0,1441$ при сравнении показателей I и II подгрупп 3-й группы). Соотношение активности каталазы и супероксиддисмутазы имело аналогичные тенденции снижения после проведения лечения больных ХВБП и при сочетанном ее течении с хроническим сальпингитом и оофоритом, что в основном было обусловлено резкими изменениями каталазной активности. У больных 2-й группы при поступлении статистически значимого отклонения определяемого коэффициента не регистрировалось, однако после лечения соотношение активности каталазы и супероксиддисмутазы снижалось в 12,7 раз ($p = 0,0105$). Ротовая жидкость больных 3-й группы изначально характеризовалась меньшими значениями рассматриваемого коэффициента на 40 % по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0208$), но в дальнейшем на момент выписки данный показатель снижался еще в 7,5 раз ($p = 0,0547$).

Исследование активности глутатионпероксидазы эритроцитарной взвеси больных 2-й группы до проведения лечения показало отсутствие статистически значимых отличий данного показателя от показателя группы относительно

здоровых добровольцев (рисунок 3.3). Проведение терапии по стандартной схеме способствовало небольшому увеличению активности глутатионпероксидазы – на 22,5 %, однако и такие изменения оказались статистически не значимыми ($p = 0,1287$). Значительно более высокие значения активности данного фермента были зарегистрированы в эритроцитах больных 3-й группы на момент начала терапии – в 3,3 раза выше значения аналогичного показателя контрольной группы ($p = 0,0474$). На момент выписки у больных ХВБП с сочетанным течением хронического двустороннего сальпингита и оофорита активность глутатионпероксидазы статистически значимо ($p = 0,0390$) снижалась в 2,4 раза, практически до контрольных цифр.

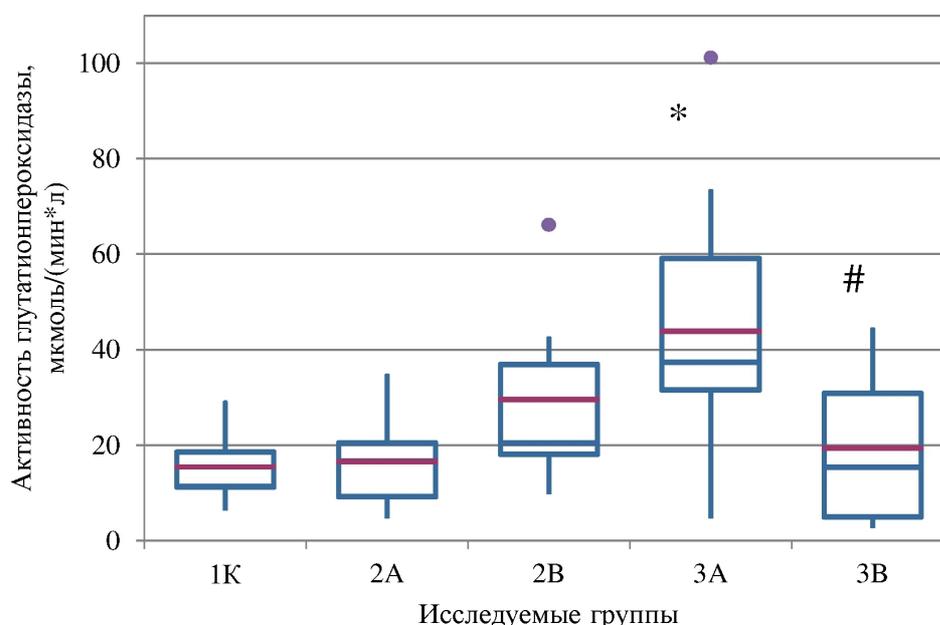


Рисунок 3.3 – Активность глутатионпероксидазы эритроцитарной взвеси больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me ($p_{0,25}/p_{0,75}$)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп;

– статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения)

Активность глутатионредуктазы в эритроцитарной взвеси больных 2–3 групп до лечения была несколько ниже контрольных значений (рисунок 3.4). Так данный показатель у испытуемых лиц 2-й группы был ниже значения контрольного показателя на 22,8 %, а эритроциты больных 3-й группы на момент до начала лечения характеризовались сниженными в 2,4 раза значениями активности рассматриваемого фермента ($p = 0,0285$). После лечения активность глутатионредуктазы имела тенденцию к увеличению, однако статистически значимых отличий от значений показателя на момент поступления в стационар выявлено не было. Так у больных 3-й группы после проведения терапии активность фермента увеличивалась на 68,2 % ($p = 0,3454$), однако оставалась ниже контрольных цифр на 30,0 % ($p = 0,2065$).

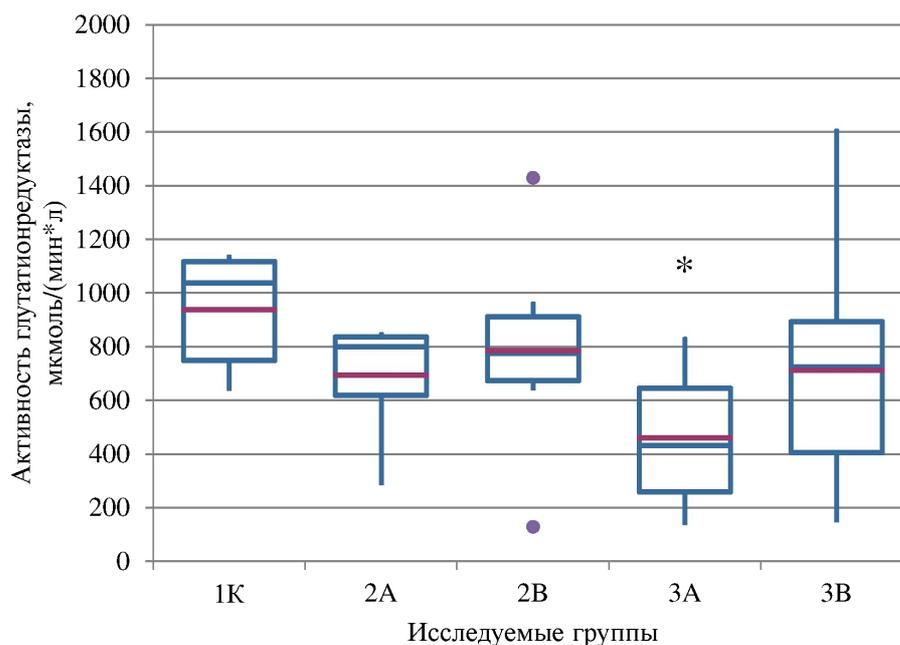


Рисунок 3.4 – Активность глутатионредуктазы эритроцитарной взвеси больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me ($p_{0,25}/p_{0,75}$)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп;

– статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения)

Концентрация восстановленной формы глутатиона эритроцитарной взвеси была снижена у больных ХВБМ по сравнению со значением аналогичного показателя контрольной группы на 11,6 % ($p = 0,0496$). В эритроцитах больных с сочетанным течением ХВБМ с хроническим двусторонним сальпингитом и оофоритом содержание глутатиона статистически значимо не отличалось от контрольных цифр ($p = 0,1262$). После проведения лечения концентрация глутатиона имела тенденцию к увеличению, но статистически значимых отличий выявлено не было, также не установлено существенных отличий концентрации исследуемого трипептида в эритроцитарной взвеси больных 2–3 групп (рисунок 3.5).

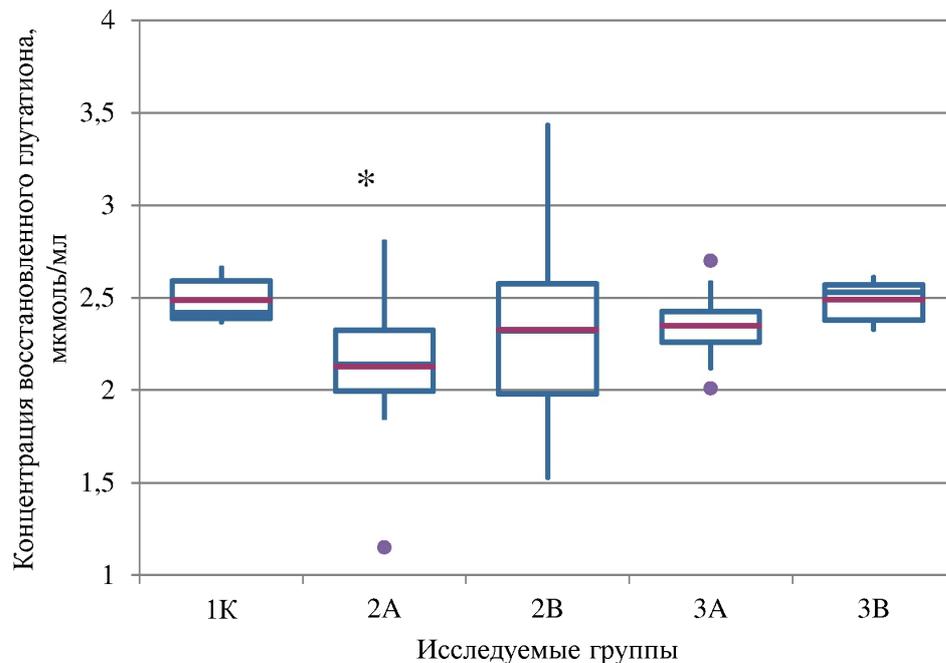


Рисунок 3.5 – Концентрация восстановленной формы глутатиона в эритроцитарной взвеси больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me ($p_{0,25}/p_{0,75}$)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп;

– статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения)

В ротовой жидкости также не выявлено значительных изменений активности ферментов метаболизма глутатиона. Активность глутатионпероксидазы была снижена в 3,6 раза ($p = 0,0293$) только во второй группе больных ХВБМ на момент первого забора биожидкости до проведения лечебно-профилактических мероприятий (рисунок 3.6). Активность данного фермента у больных остальных групп значимо не отличалась от значения аналогичного показателя контроля, а также не установлено отличий между показателями до и после лечения.

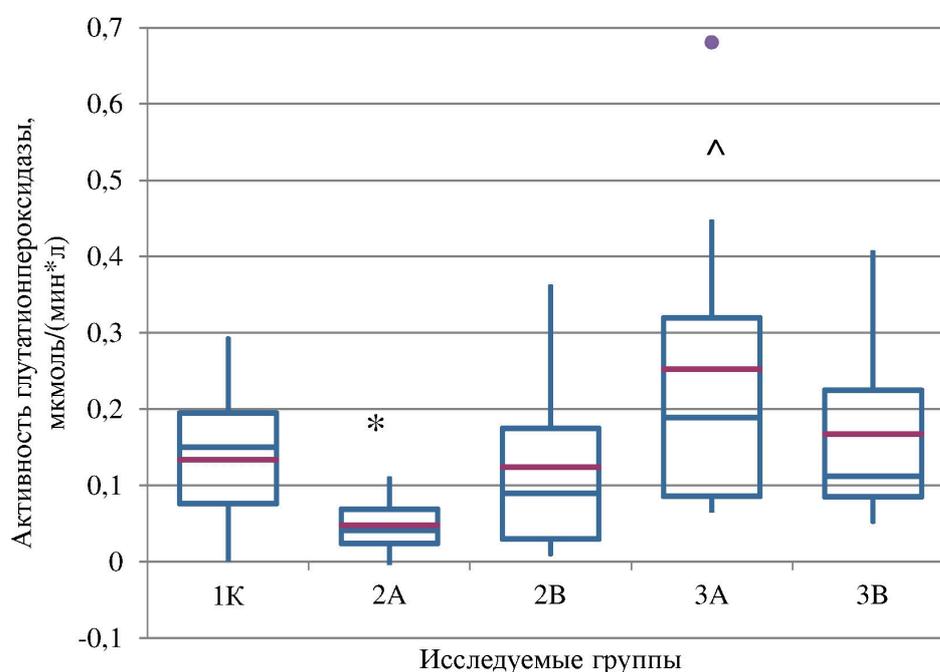


Рисунок 3.6 – Активность глутатионпероксидазы ротовой жидкости больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me ($p_{0,25}/p_{0,75}$)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп;

– статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения)

Активность глутатионредуктазы ротовой жидкости больных с обострением ХВБМ или при его течении с хроническим двусторонним сальпингоофоритом была ниже контрольных значений в 3,8 раза ($p = 0,0009$) у больных 2-й группы и в 1,6 раза ($p = 0,0092$) у больных 3-й группы (рисунок 3.7). После проведение курса терапии активность анализируемого фермента увеличивалась. У больных 2-й группы активность глутатионредуктазы после терапии возрасла в 2,3 раза, но оставалась ниже контрольных значений на 49,0 % ($p = 0,0290$). В ротовой жидкости больных 3-й группы после лечения активность фермента возрасла в 3,1 раза ($p = 0,0108$) и достигала контрольных цифр.

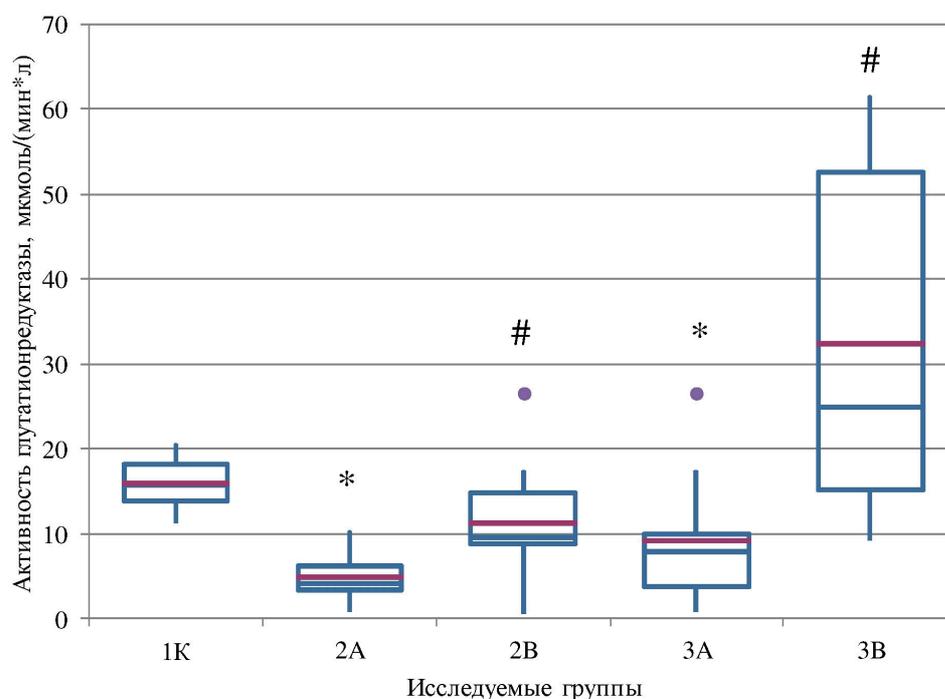


Рисунок 3.7 – Активность глутатионредуктазы ротовой жидкости больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me ($p_{0,25}/p_{0,75}$)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп;

– статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения)

Оценка содержания общих тиоловых групп плазмы крови у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза показала отсутствие каких-либо значимых изменений данного показателя у испытуемых 2-й группы за все время наблюдения (рисунок 3.8). Плазма крови больных ХВБМ с сочетанным течением хронического двустороннего сальпингита и оофорита характеризовалась сниженной концентрацией сульфгидрильных групп на 10,0 % ($p = 0,0446$) по сравнению с контрольной группой. После проведенного курса лечения отмечалось статистически значимое ($p = 0,0446$) увеличение содержания общих SH-групп плазмы крови больных 3-й группы до значения концентрации контрольной группы.

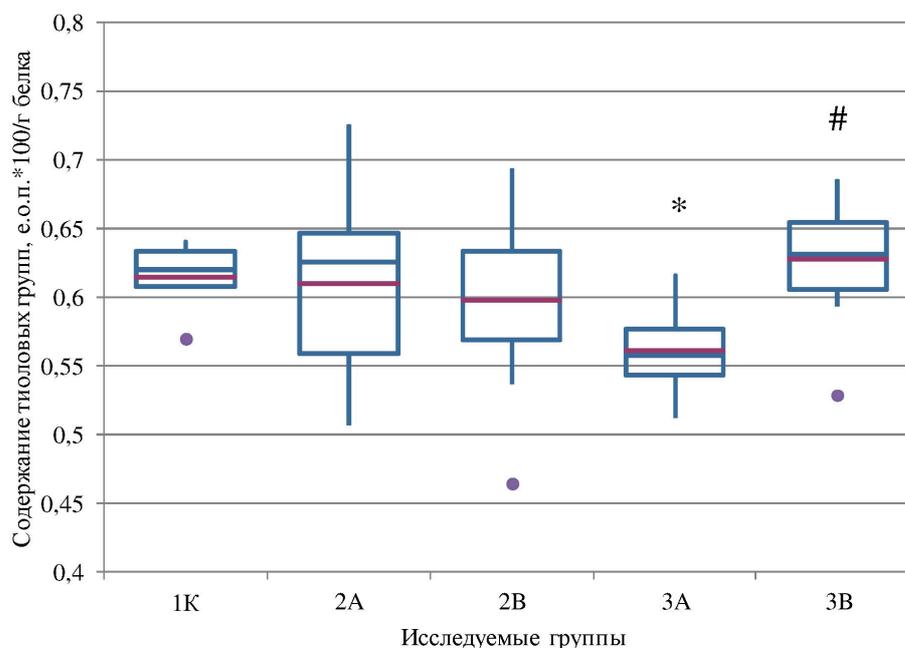


Рисунок 3.8 – Содержание общих тиоловых групп в плазме крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me ($p_{0,25}/p_{0,75}$)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп;

– статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения)

Для более объективной оценки состояния тиолового звена антиоксидантной системы плазмы крови было проведено исследования содержания легкодоступных и труднодоступных тиоловых групп, а также подверженности их действию окислителя (пероксид водорода).

Анализ полученных данных показал более высокую информативность определения разных фракций тиоловых групп (таблица 3.3). У больных ХВБМ содержание легкодоступных SH-групп плазмы крови было увеличенным в 1,8 раз, а содержание труднодоступных SH-групп снижено в 1,7 раз относительно показателей контрольной группы. Соотношение содержания в плазме крови тиоловых групп у больных 2-й группы превышало контрольных значения в 3,2 раза.

Таблица 3.3 – Содержание тиоловых групп плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы				
	1 (контроль)	2		3	
		A	B	A	B
SHл, е.о.п. · 100/г белка	0,22 (0,21/0,22)	0,40* (0,35/0,44)	0,37* (0,35/0,40)	0,26*^ (0,25/0,29)	0,32* (0,25/0,40)
SHт, е.о.п. · 100/г белка	0,40 (0,37/0,42)	0,23* (0,17/0,27)	0,23* (0,17/0,25)	0,29* (0,26/0,32)	0,30* (0,30/0,33)
SHл/SHт, отн. ед.	0,55 (0,51/0,58)	1,74* (1,43/2,33)	1,64* (1,40/2,31)	0,98*^ (0,78/1,08)	1,07* (0,97/1,10)

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; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В. Обозначения показателей: SHл – легкодоступные тиоловые группы, SHт – труднодоступные тиоловые группы, SHл/SHт – соотношение легко- и труднодоступных тиоловых групп. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения).

Интересно, что проведение терапевтических мероприятий никак не сказалось на анализируемых показателях тиолового метаболизма плазмы

крови. Для больных 3-й группы в целом были характерны такие же тенденции. Концентрация легкодоступных SH-групп была увеличена на 18,0 %, а концентрация труднодоступных тиоловых групп была ниже контрольных значений на 27,5 %, соотношение легкодоступных и труднодоступных сульфгидрильных групп было выше значений группы относительно здоровых испытуемых лиц в 1,8 раз. Здесь также интересно отметить, что до и после терапии статистически значимых изменений рассматриваемых показателей больных 3-й группы выявлено не было.

Расчет интегральных показателей состояния тиоловых групп белков плазмы крови также показал наличие дисбаланса функционирования антиоксидантной системы (таблица 3.4). У всех групп испытуемых больных была зафиксирована высокая чувствительность к действию окислителя – пероксида водорода. Так у больных 2-й группы окисляемость SH-групп плазмы крови превышала значение аналогичного показателя контрольной группы в 2,2 раза, после проведения терапевтических мероприятий оставалась высокой – в 2,6 выше контрольных цифр. Плазма крови больных 3-й группы характеризовалась еще большими значениями чувствительности к действию пероксида водорода. На момент обострения заболевания у больных с сочетанным течением ХВБМ с хроническим двусторонним сальпингитом и оофоритом отмечалось увеличение количества окисляемых тиоловых групп в 3,6 раза по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы. После проведения лечения данный показатель существенно не изменялся. Похожие результаты были получены и при расчете интегрального коэффициента, учитывающего и соотношение разных фракций тиоловых групп, так и их подверженность действию окислителя. У больных 2-й группы значения интегрального коэффициента превышали контрольные в 25–48 раз, причем более высокие цифры были получены после проведения лечения на момент выписки из стационара.

Таблица 3.4 – Интегральные показатели состояния тиолового звена антиоксидантной системы плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы				
	1 (контроль)	2		3	
		A	B	A	B
O _% , отн. ед.	16,5 (13,2/18,7)	36,4* (33,0/38,0)	42,4* (35,1/58,9)	59,7*^ (48,9/63,7)	57,1* (50,9/69,7)
ИК, отн. ед.	1,06 (0,68/1,77)	27,3* (11,7/37,9)	51,2*# (40,7/68,3)	62,3*^ (59,4/74,3)	83,9* (67,9/105,9)

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; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В. Обозначения показателей: O_% – окисляемость тиоловых групп, ИК – интегральный коэффициент. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения).

3.2. Интенсивность свободнорадикальных процессов и эндогенная интоксикация у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза

Оценку уровня эндогенной интоксикации проводили по определению содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови и эритроцитарной взвеси. Определение общего содержания потенциальных субстратов эндотоксикоза в плазме крови показало небольшое их увеличение в крови испытуемых лиц 2-й и 3-й групп на момент обострения заболевания (рисунок 3.9). В плазме крови больных ХВБМ наблюдалось повышенное содержание веществ средней и низкой молекулярной массы на 15,9 % относительно значений аналогичного показателя контрольной группы ($p = 0,0028$).

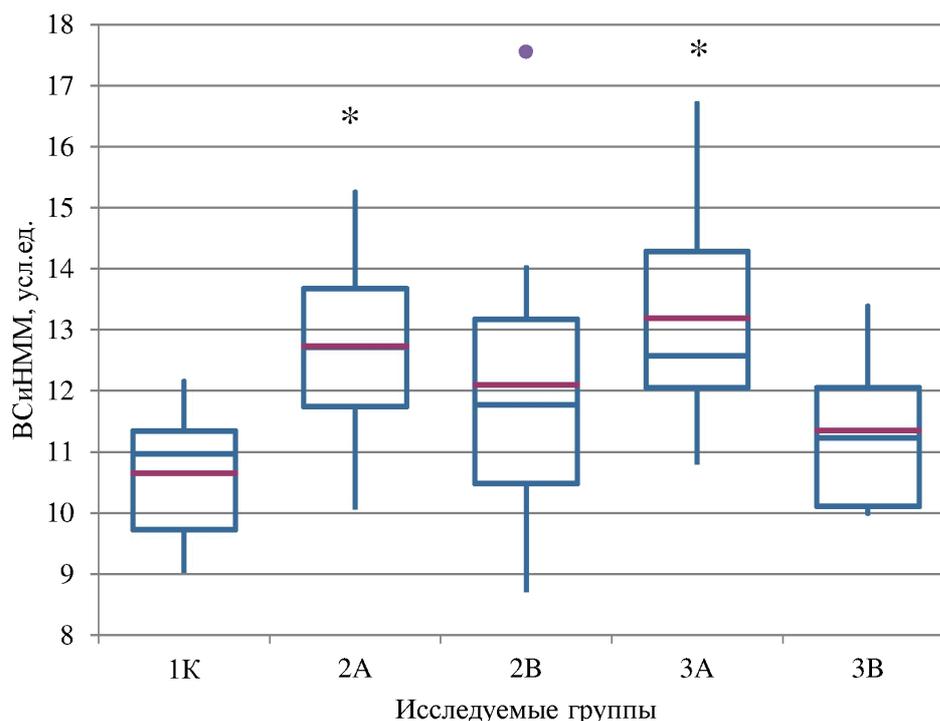


Рисунок 3.9 – Содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p_{0,25}/p_{0,75})):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп;

– статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения)

В плазме крови больных 3-й группы концентрация соединений средней и низкой молекулярных масс была увеличена на 14,6 % по сравнению с группой относительно здоровых лиц и практически не отличалась от значения соответствующего показателя испытуемых лиц 2-й группы (рисунок 3.9). Проведение лечения не способствовало статистически значимому снижению концентрации субстратов эндотоксикоза в плазме крови. Так у больных 2-й группы отмечалось снижение рассматриваемого показателя относительно его значений на момент поступления в стационар только на 7,4 %, а у больных 3-й группы – на 10,7 % ($p = 0,0616$).

Определение содержания веществ со средней или низкой молекулярной массой в эритроцитарной взвеси показало более значительное увеличение их концентрации в крови больных ХВБМ и при сочетанном течении ее с хроническим сальпингитом и оофоритом (рисунок 3.10).

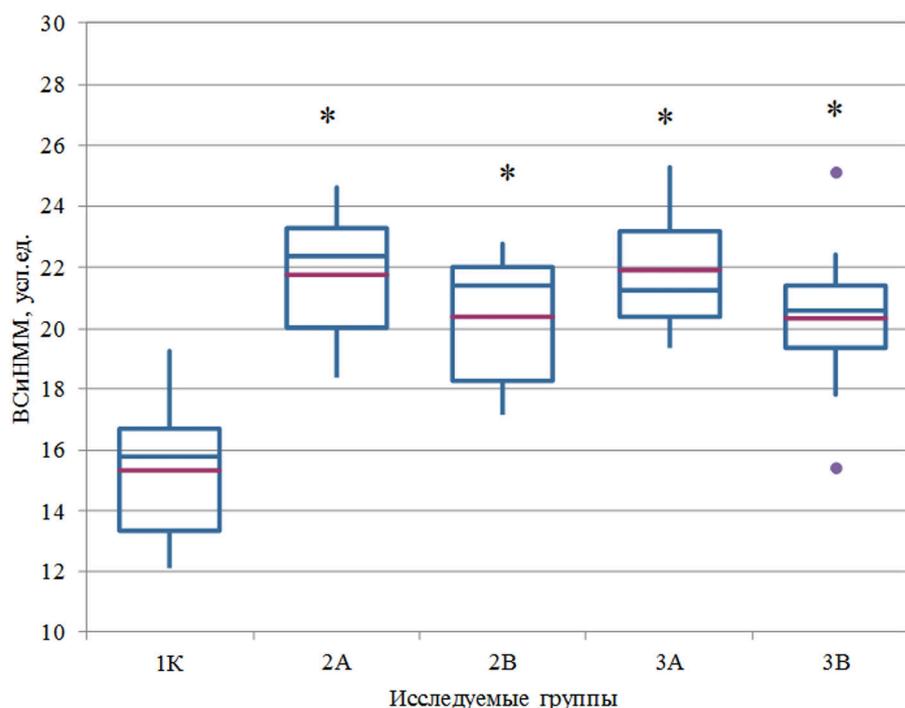


Рисунок 3.10 – Содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в эритроцитах больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75)): * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения)

Эритроцитарная взвесь больных 2-й группы характеризовалась увеличенным на 41,5 % содержанием субстратов эндогенной интоксикации, у больных 3-й группы аналогичный показатель превышал контрольные значения на 34,6 %. Также как и в плазме крови, в эритроцитарной взвеси не выявлено существенных отличий показателя эндотоксикоза между 2-й и 3-й группами испытуемых лиц. Кроме того, проведение лечения также не

способствовало статистически значимым изменениям содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в эритроцитах.

Уровень интенсивности свободнорадикальных процессов оценивали хемилюминесцентным методом и путем определения концентрации накапливаемых продуктов окислительных модификаций биомолекул. У больных ХВБМ было определено увеличение тиобарбитурового числа на 57,6 % и площади вспышки хемилюминесценции – на 73,3 % по сравнению со значением соответствующих показателей контрольной группы (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Интенсивность свободнорадикальных процессов в крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы				
	1 (контроль)	2		3	
		А	В	А	В
ТБЧ, усл. ед.	8,5 (6,4/10,7)	13,4* (11,2/18,0)	11,4* (10,3/14,9)	14,7* (12,9/16,7)	12,1* (10,5/17,1)
МВХЛ, ед. пл.	0,23 (0,18/0,30)	0,34 (0,28/0,41)	0,28 (0,25/0,37)	0,36* (0,31/0,44)	0,29 (0,25/0,39)
ПХЛ, ед. пл.	0,45 (0,39/0,50)	0,78* (0,67/0,85)	0,72* (0,62/0,81)	0,95*^ (0,87/1,04)	0,84* (0,78/0,93)

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; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В. Обозначения показателей: ТБЧ – тиобарбитуровое число, МВХЛ – максимум вспышки хемилюминесценции, ПХЛ – площадь вспышки хемилюминесценции. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения).

После лечения больных 2-й группы данные показатели имели тенденцию к снижению, однако статистически значимых изменений зарегистрировано не было, более того рассматриваемые показатели

оставались существенно выше контрольных цифр. Для больных 3-й группы были характерны значения тиобарбитурового числа в тех же пределах, что и для больных 2-й группы, в среднем увеличенные 72,9 % относительно группы практически здоровых испытуемых. Кроме того, в плазме крови больных 3-й группы были определены высокие значения показателей хемилюминесценции. Максимум вспышки хемилюминесценции был увеличен в сравнении с показателем контрольной группы на 56,5 %, а площадь хемилюминесценции – в 2,1 раза. Необходимо отметить, что значение площади вспышки хемилюминесценции плазмы крови больных 3-й группы статистически значимо превышала значение аналогичного показателя испытуемых лиц 2-й группы на 21,8 %. Проведение лечебных мероприятий не оказывало существенного влияния на исследованные показатели интенсивности свободнорадикальных процессов в крови.

В ротовой жидкости были зафиксированы в целом похожие изменения показателей, характеризующих интенсивность свободнорадикальных процессов на системном уровне (таблица 3.6). В результате проведенных исследований было установлено статистически значимое увеличенное содержание ТБК-реактивных продуктов в ротовой жидкости больных 3-й группы в 2,0 раза по сравнению с группой относительно здоровых испытуемых контрольной группы. Также у больных 3-й группы в смешанной слюне было зафиксировано увеличенное относительно контрольной группы значение уровня максимума вспышки и площади хемилюминесценции на 45,0 % и 42,9 % соответственно. У больных ХВБМ отмечалось увеличенное значение только уровня площади хемилюминесценции на 42,0 % по сравнению со значением аналогичного показателя контрольной группы. В тоже время уровень тиобарбитурового числа и максимума вспышки хемилюминесценции у больных 2-й группы как до, так и после лечения статистически значимо не отличался от контрольных значений. Также интересно отметить отсутствие существенных изменений показателей, отражающих интенсивность свободнорадикальных процессов, в ротовой

жидкости больных с сочетанным течением ХВБМ, хронического двустороннего сальпингита и оофорита после проведения курса терапии.

Таблица 3.6 – Интенсивность свободнорадикальных процессов в ротовой жидкости больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75))

Исследуемые показатели	Исследуемые группы				
	1 (контроль)	2		3	
		A	B	A	B
ТБЧ, усл. ед.	2,4 (1,5/3,5)	3,1 (2,2/3,8)	3,2 (2,3/3,8)	4,7* (3,7/5,1)	3,9* (3,5/4,7)
МВХЛ, ед. пл.	0,60 (0,48/0,70)	0,84 (0,68/0,96)	0,78 (0,65/0,90)	0,87* (0,73/1,00)	0,80 (0,65/0,96)
ПХЛ, ед. пл.	1,12 (0,99/1,25)	1,59* (1,34/1,81)	1,35 (1,24/1,42)	1,60* (1,37/1,90)	1,63* (1,35/1,84)

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; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В. Обозначения показателей: ТБЧ – тиобарбитуровое число, МВХЛ – максимум вспышки хемилюминесценции, ПХЛ – площадь вспышки хемилюминесценции. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения).

Интенсивность флуоресценции остатков триптофана была снижена в плазме крови больных всех групп (рисунок 3.11). В плазме крови больных ХВБМ данный показатель были ниже контрольных цифр на 26,3 % ($p = 0,0009$). У больных с сочетанной формой рассматриваемых заболеваний интенсивность флуоресценции триптофанилов плазмы крови была снижена на 17,2 % по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы ($p = 0,0011$). Показатели больных до и после лечения существенно не отличались, кроме того интенсивность флуоресценции остатков ароматических аминокислот в плазме крови больных на момент выписки из стационара оставались статистически значимо ниже контрольных цифр.

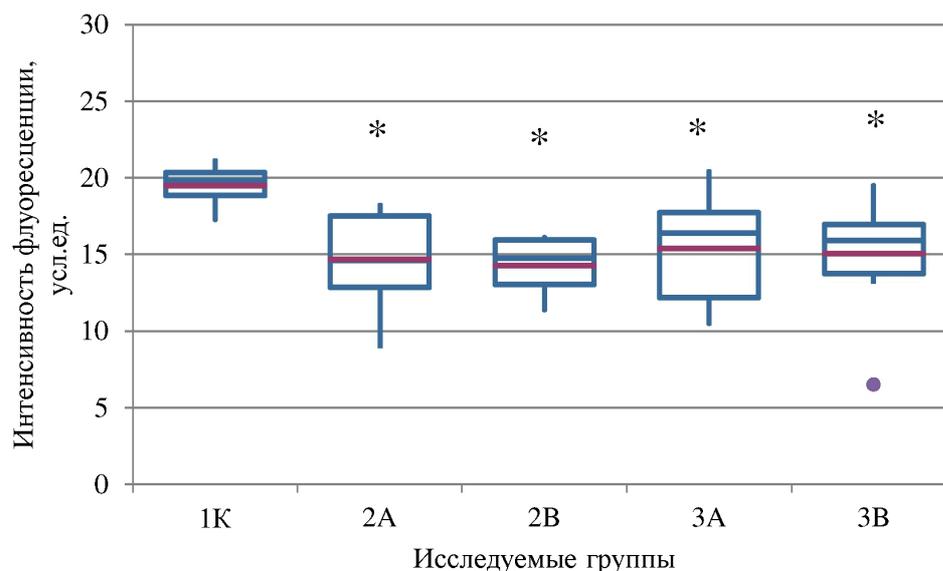


Рисунок 3.11 – Интенсивность флуоресценции остатков триптофана в плазме крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп;

– статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В.
 Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения)

Интенсивность флуоресценции зонда 1-анилинонафталин-8-сульфоната, как и собственная флуоресценция белков плазмы крови, была статистически значимо снижена у испытуемых лиц всех изученных групп (рисунок 3.12). Плазма крови больных 2-й группы характеризовалась значениями зондовой флуоресценции на 23,8 % ниже контрольных значений ($p = 0,0264$). У больных с сочетанным течением ХВБМ, хронического двустороннего сальпингита и оофорита значение рассматриваемого показателя было ниже контрольных цифр на 24,8 % ($p = 0,0313$). Таким образом, можно заметить, что не было выявлено значительной разницы между показателями 2-й и 3-й групп. Также не установлено существенных отличий между показателями зондовой флуоресценции плазмы крови больных 2-й или 3-й групп до и после проведения лечения.

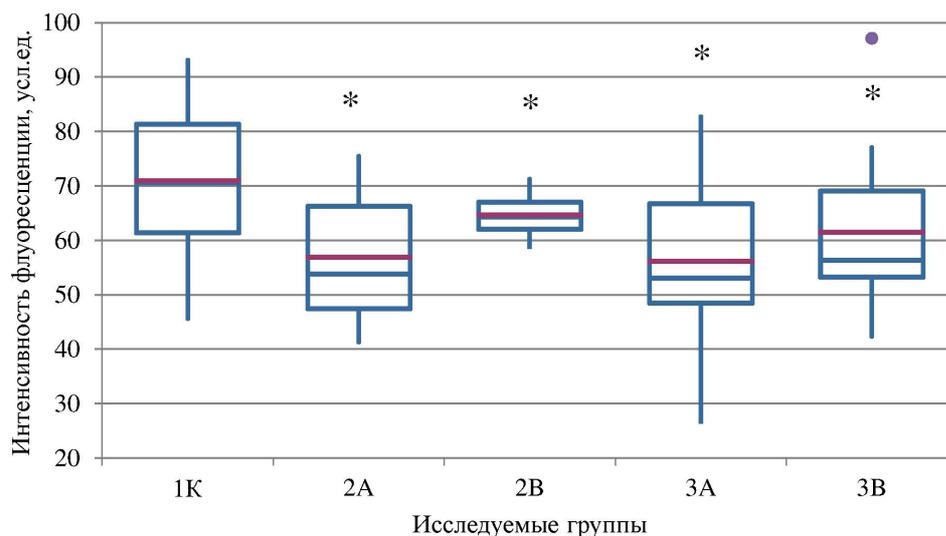


Рисунок 3.12 – Интенсивность флуоресценции зонда 1-анилинонафталин-8-сульфоната в плазме крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза (Me (p0,25/p0,75)): * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями 2-й и 3-й групп; # – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) между показателями подгрупп А и В. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 2 – больные хронической воспалительной болезнью матки, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), В – данные больных на момент выписки (после лечения)

Глава 4

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СРЕДСТВ АНТИОКСИДАНТНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ

В патогенезе любых воспалительных заболеваний большое значение имеет интенсификация свободнорадикальных процессов с развитием окислительного стресса. Развитию окислительного стресса также способствует дефицит эндогенных антиоксидантов. Как указано в предыдущей главе, у больных с сочетанным течением ХВБМ с хроническим двусторонним сальпингитом и оофоритом определен сниженный антиоксидантный потенциал биожидкостей, дисбаланс ферментного звена антиоксидантной системы и активация окислительных процессов. Поэтому актуальным представляется поиск возможностей коррекции выявленных метаболических нарушений с использованием средств антиоксидантной направленности. Для решения последней задачи были выбраны наиболее доступные средства в реальной клинической ситуации для врача акушера-гинеколога – витамины А и Е, а также тиосульфат натрия.

4.1. Влияние исследуемых схем метаболической коррекции на показатели антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости

Течение ХВБМ, сочетанной с хроническим двусторонним сальпингитом и оофоритом, сопровождается выражено сниженным на 23,1 % значением общей антиоксидантной активности плазмы крови, при этом проведение терапии по стандартным схемам не приводило к существенным изменениям данного показателя (рисунок 4.1).

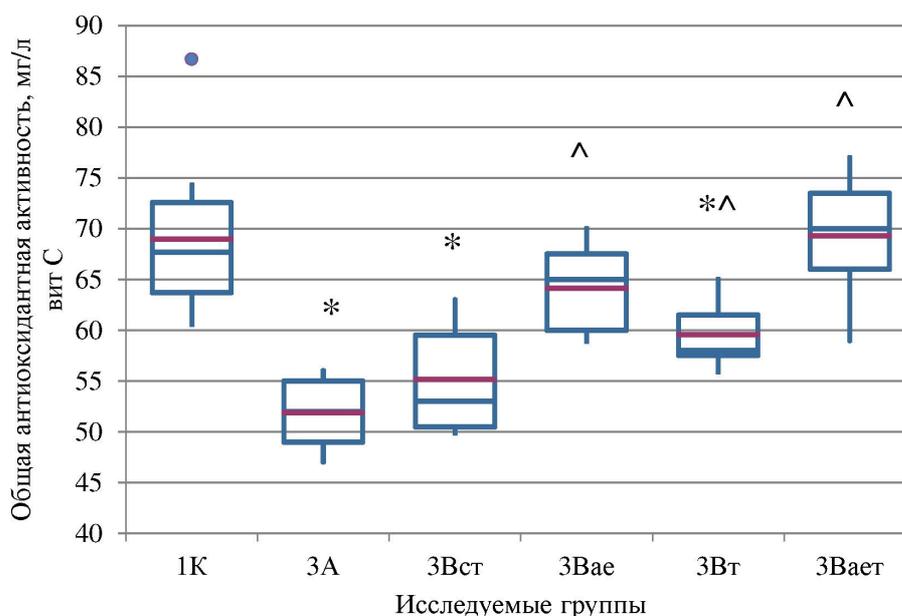


Рисунок 4.1 – Общая антиоксидантная активность плазмы крови больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне метаболической коррекции (Ме (p0,25/p0,75)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, ВаеТ – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия

Антиоксидантная активность у испытуемых лиц 3-й группы после стандартной схемы терапии увеличивалась только на 7,6 % и оставалась существенно ниже значения группы практически здоровых лиц. Добавка к обычной схеме лечения витаминов А и Е способствовала увеличению общей антиокислительной емкости плазмы крови на 25,0 % ($p = 0,0017$) до значения соответствующего показателя контрольной группы. Использование не только витаминов А и Е, но также введение тиосульфата натрия в схему коррекции способствовало еще большему увеличению рассматриваемого показателя – на 34,6 % относительно исходных значений больных 3-й группы ($p = 0,0017$).

Введение только тиосульфата натрия, не являющегося прямым антиоксидантом, тем не менее, также способствовало более быстрому восстановлению антиокислительной емкости плазмы крови, которая была выше на 11,5 % по сравнению с показателем больных подгруппы 3А ($p = 0,0022$).

Антиоксидантная активность ротовой жидкости, определенная амперометрическим способом, характеризовалась очень широкими значениями ее вариабельности даже у лиц контрольной группы, поэтому несмотря на кажущиеся низкие значения данного показателя у больных до лечения статистически значимых отличий выявлено не было (рисунок 4.2).

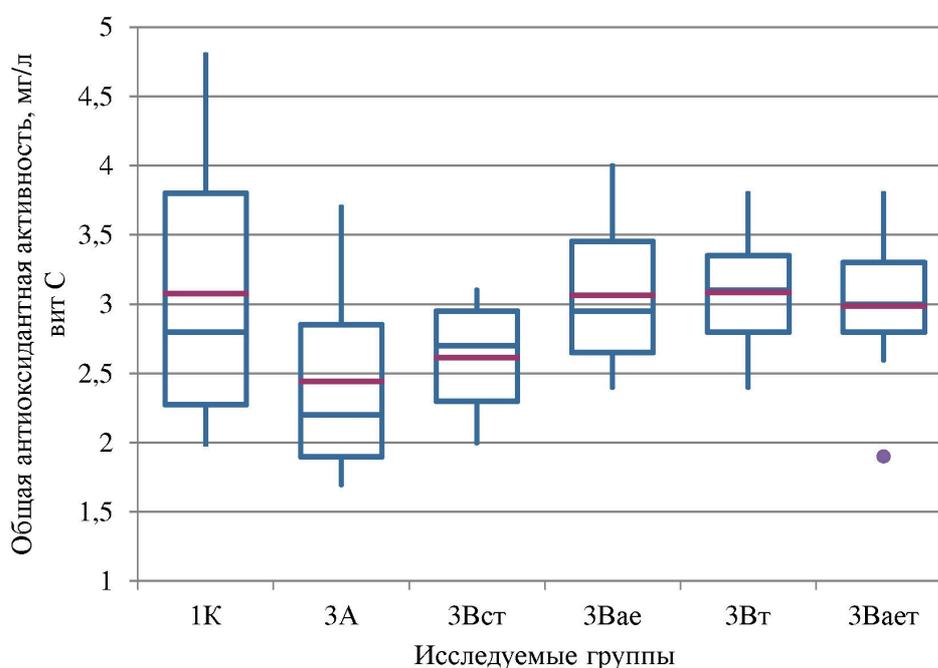


Рисунок 4.2 – Общая антиоксидантная активность ротовой жидкости больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне метаболической коррекции (Ме ($p_{0,25}/p_{0,75}$)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, Ваег – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия

Более высокие значения антиокислительного потенциала ротовой жидкости после лечения с использованием средств антиоксидантной направленности также не были подтверждены статистическим анализом. Увеличение общей антиоксидантной активности у больных, получавших витамины А и Е, на 34,0 % относительно исходных значений показателя подгруппы больных ХВБМ с сочетанным течением хронического двустороннего сальпингита и оофорита можно охарактеризовать как тенденцию ($p = 0,0728$).

Исследование активности супероксиддисмутазы эритроцитарной взвеси показало наличие существенного влияния на нее используемых средств антиоксидантной направленности (таблица 4.1). В эритроцитах испытуемых лиц, получавших в ходе лечения тиосульфат натрия, активность данного фермента была выше на 63,6 % значения аналогичного показателя подгруппы больных на момент поступления в стационар ($p = 0,0067$). У больных, получавших одновременно тиосульфат натрия с витаминами А и Е, активность супероксиддисмутазы, наоборот несколько снижалась – на 17,9 % относительно контрольной группы ($p = 0,0114$) и группы 3А ($p = 0,0570$).

Активность каталазы эритроцитарной взвеси имела тенденцию к возрастанию, как на момент обострения заболевания у испытуемых лиц подгруппы 3А, так и в дальнейшем на фоне терапии (таблица 4.1). Однако если у больных 3-й группы до лечения или после проведения курса терапии по стандартной схеме каталазная активность была выше контрольных цифр на 54,0–59,6 %, при этом статистически значимых различий между данными подгруппами не было выявлено, то введение средств антиоксидантной направленности действия способствовало дальнейшему увеличению активности фермента. Активность каталазы в эритроцитарной взвеси больных, получавших витамины А и Е, тиосульфат натрия или все одновременно была выше значений аналогичного показателя подгруппы испытуемых лиц 3А на 7,2–11,9 % ($p = 0,0270$ между группами 3А и 3Вае, $p = 0,0348$ между группами 3А и 3Вт, $p = 0,0272$ между группами 3А и 3Вае).

Таблица 4.1 – Активность ферментов антиоксидантной защиты эритроцитов больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции (Me (p0,25/p0,75))

Исследуемые группы	Исследуемые показатели		
	СОД, %ing	КАТ, моль/(минхл)	КАТ/СОД, отн. ед.
1 (контрольная)	48,30 (42,55/53,03)	27,2 (26,0/30,0)	1,0 (0,9/1,1)
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 ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А. Обозначения показателей: СОД – активность супероксиддисмутазы, КАТ – активность каталазы. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, Вает – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия.

Анализ соотношения активности каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитарной взвеси показал наличие статистически значимого увеличения данного коэффициента в сторону превалирования каталазной активности (таблица 4.1). У испытуемых больных на момент поступления и после терапии без применения антиоксидантных средств рассматриваемое соотношение было в 1,6–1,7 раз выше контрольных цифр. При дополнительном применении в ходе назначенной терапии витаминов А и Е

показатель соотношения активности ферментов антирадикальной защиты оставался увеличенным в 1,6 раз по сравнению с контрольными цифрами, при одновременном введении тиосульфата натрия и витаминов А и Е значение анализируемого коэффициента было увеличенным в 2,1 раза относительно значения аналогичного показателя группы практически здоровых испытуемых лиц. Использование только тиосульфата натрия из дополнительных компонентов метаболической коррекции способствовало нормализации соотношения активности каталаза/супероксиддисмутаза, в эритроцитарной взвеси испытуемых группы 3Вт значение данного соотношения не отличалось от контрольных цифр.

В ротовой жидкости были зарегистрированы увеличенные на 43,4 % значения активности супероксиддисмутаза у больных 3-й группы на момент поступления и еще более высокие, в 3,6 раз выше контрольных цифр, значения активности фермента после проведения терапии по традиционной схеме (таблица 4.2). У больных, получавших в ходе терапии дополнительно витамины А и Е или только тиосульфат натрия, в ротовой жидкости значения активности супероксиддисмутаза были увеличены на 31,8–51,2 % по сравнению с контрольной группой и соответствовали значению активности данного фермента у больных подгруппы 3А. В ротовой жидкости больных подгруппы 3Ваet значения супероксиддисмутазной активности были снижены на 47,6 % относительно значений аналогичного показателя подгруппы 3А и соответствовали значению показателя группы практически здоровых испытуемых лиц. Активность каталазы ротовой жидкости имела тенденцию к снижению после проведения лечебных мероприятий. После проведения лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, при дополнительном введении тиосульфата натрия или при сочетанном введении его с витаминами А и Е каталазная активность смешанной слюны снижалась в 3,1–4,3 раза. Только при введении витаминов А и Е в дополнение к стандартной терапии активность каталазы оставалась на исходном уровне и статистически значимо не отличалась от контрольных значений.

Таблица 4.2 – Активность ферментов антиоксидантной защиты ротовой жидкости больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции (Me (p0,25/p0,75))

Исследуемые группы	Исследуемые показатели		
	СОД, %ing	КАТ, ммоль/(минжл)	КАТ/СОД, отн. ед.
1 (контрольная)	12,90 (11,00/15,50)	67,4 (53,3/102,0)	1,0 (0,8/1,4)
3А	18,50* (16,25/21,25)	69,3 (47,7/71,1)	0,6* (0,2/0,7)
3Вст	46,73*^ (34,58/54,41)	19,9* (8,9/27,1)	0,08* (0,03/0,13)
3Вае	17,00* (15,25/20,25)	56,5 (42,1/73,4)	0,6* (0,5/0,6)
3Вт	19,50* (16,00/20,75)	22,7^ (18,5/33,9)	0,2* (0,1/0,3)
3Вает	9,70 (6,90/13,08)	16,0^ (13,9/30,2)	0,3* (0,2/0,4)

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А. Обозначения показателей: СОД – активность супероксиддисмутазы, КАТ – активность каталазы. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, Вает – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия.

Значение соотношения активности ферментов антирадикальной защиты ротовой жидкости, в отличие от показателя эритроцитарной взвеси, имело тенденцию к снижению у больных ХВБМ при сочетанном течении с хроническим двусторонним сальпингитом и оофоритом до и после лечения (таблица 4.2). Наиболее выраженное снижение рассматриваемого коэффициента отмечено у больных 3-й группы после проведения стандартного курса терапии – в 12,5 раз ниже контрольных значений. Для ротовой жидкости

больных, получавших антиоксидантные средства, были характерны более высокие значения соотношения изменений активности каталазы и супероксиддисмутазы. Так в подгруппе 3Вт данный показатель был ниже контрольных цифр в 5 раз, у больных подгруппы 3Ваet – в 3,3 раза, а в ротовой жидкости испытуемых лиц, получавших витамины А и Е, рассматриваемый показатель оказался ниже контрольных цифр только в 1,7 раза.

Исследование активности глутатионпероксидазы эритроцитарной взвеси показало в 3,3 раза увеличенные значения данного показателя у больных 3-й группы (рисунок 4.3).

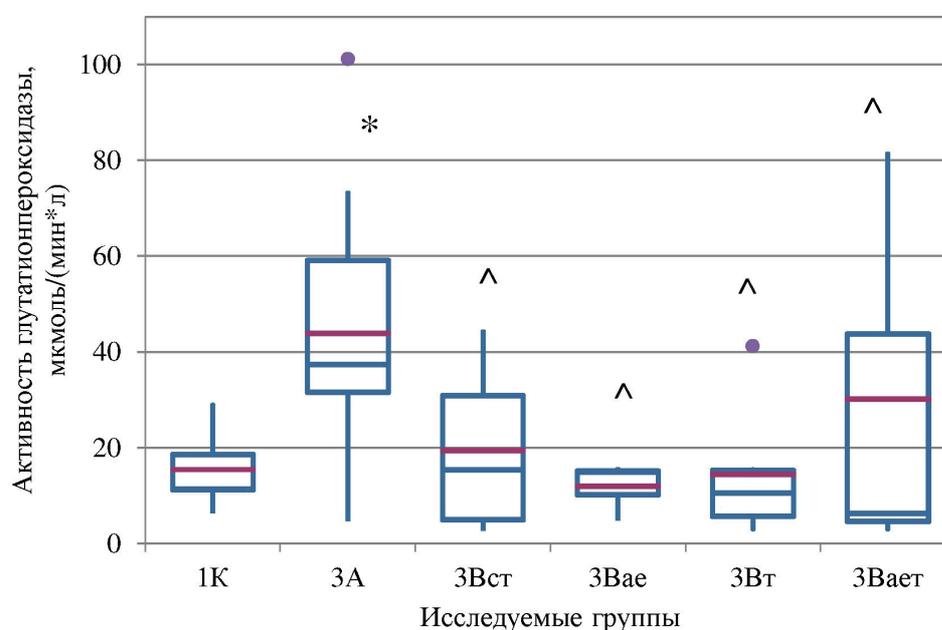


Рисунок 4.3 – Активность глутатионпероксидазы эритроцитов больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции (Me (p0,25/p0,75)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, Ваet – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия

После лечения по стандартной схеме активность данного фермента снижалась практически до контрольных цифр. Такая же тенденция была характерна и при использовании средств антиоксидантной направленности в дополнение к основной схеме лечения. Активность глутатионпероксидазы эритроцитов в группе больных, получавших витамины А и Е, тиосульфат натрия или все одновременно была на уровне больных, не получавших перечисленных средств.

Активность глутатионредуктазы была значительно снижена в эритроцитарной взвеси исследуемой группы больных – в 2,4 раза относительно контрольных цифр (рисунок 4.4).

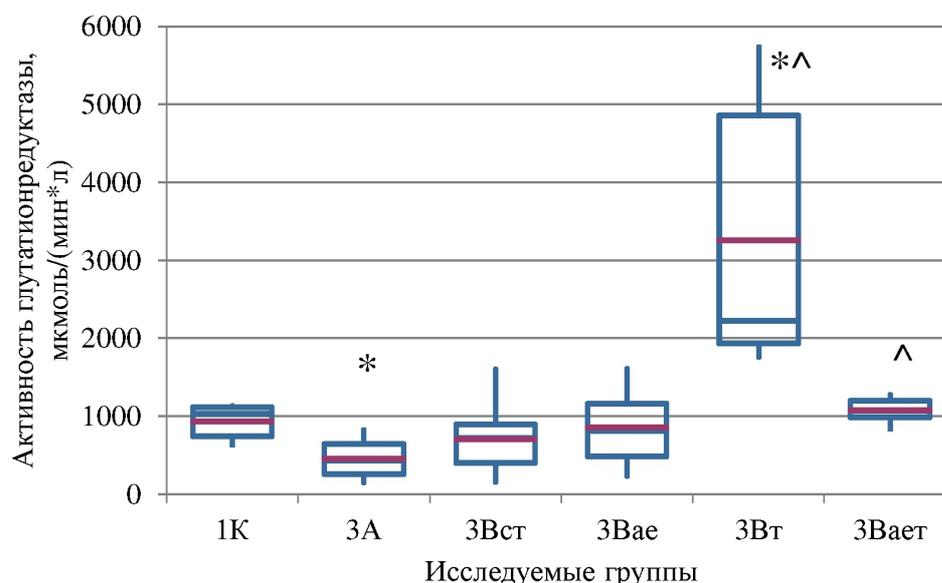


Рисунок 4.4 – Активность глутатионредуктазы эритроцитов больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции (Ме (p0,25/p0,75)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вг – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, Ваег – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия

В ходе лечения наметилась тенденция восстановления активности фермента до нормальных значений. Однако лечения только по стандартной методике было для этого недостаточно. Так в эритроцитарной взвеси больных подгруппы 3Вст активность глутатионредуктазы оставалась на 30,0 % ниже значения аналогичного показателя группы относительно здоровых испытуемых лиц. Такой же эффект был характерен и для дополнительного введения в схему метаболической коррекции витаминов А и Е. Статистически значимо в 1,5 раза ($p = 0,0062$) увеличивалась 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 по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0062$) значением активности рассматриваемого фермента.

Концентрация восстановленной формы глутатиона у больных 3-й группы на момент обострения заболевания и поступления в стационар статистически значимо не отличалась от контрольных значений (рисунок 4.5). Существенных изменений также не было определено и после проведения лечения по стандартной схеме или по схеме, включающей дополнительное введение больным витаминов. Введение больным тиосульфата натрия способствовало явному росту концентрации серосодержащего трипептида глутатиона в эритроцитарной взвеси. В группе испытуемых лиц, получавших только тиосульфат натрия, концентрация глутатиона в эритроцитах увеличивалась на 15,7 % ($p = 0,0348$), а при введении больным тиосульфата натрия вместе с витаминами А и Е в подгруппе больных 3Ваet содержание глутатиона возрастало на 29,4 % ($p = 0,0039$) по сравнению с данными, полученными у больных ХВБМ с сочетанным течением хронического двустороннего сальпингита и оофорита до лечения.

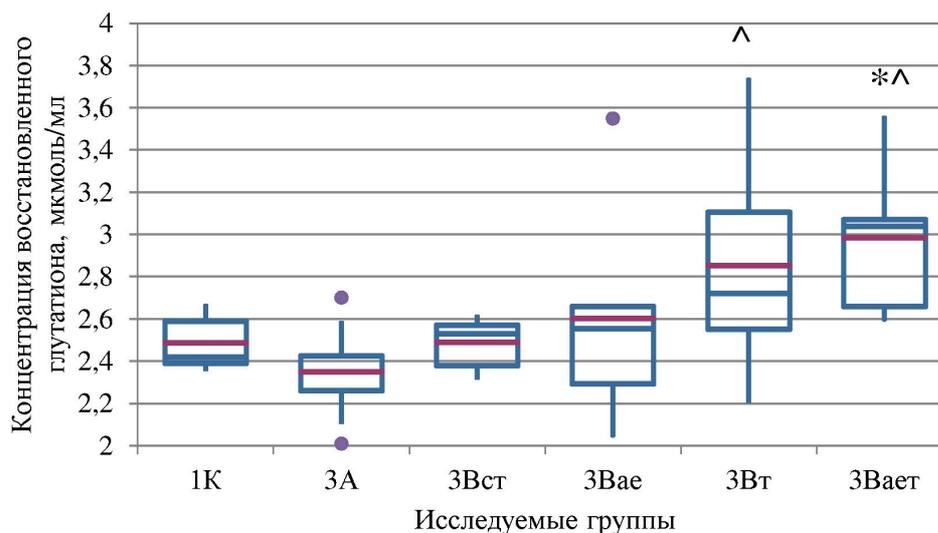


Рисунок 4.5 – Концентрация восстановленной формы глутатиона в эритроцитах больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции (Me ($p_{0,25}/p_{0,75}$)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, ВаеТ – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия

В ротовой жидкости активность ферментов метаболизма глутатиона изменялась несколько отлично от показателей крови. Активность глутатионпероксидазы смешанной слюны больных 3-й группы до и после лечения без применения антиоксидантов статистически значимо не отличалась от значения аналогичного показателя контрольной группы (рисунок 4.6). У больных, получавших в дополнение к стандартной схеме терапии витамины А и Е, тиосульфат натрия или все перечисленные средства одновременно, активность глутатионпероксидазы ротовой жидкости была снижена в 2,4–2,9 раза относительно значения показателя подгруппы больных 3А.

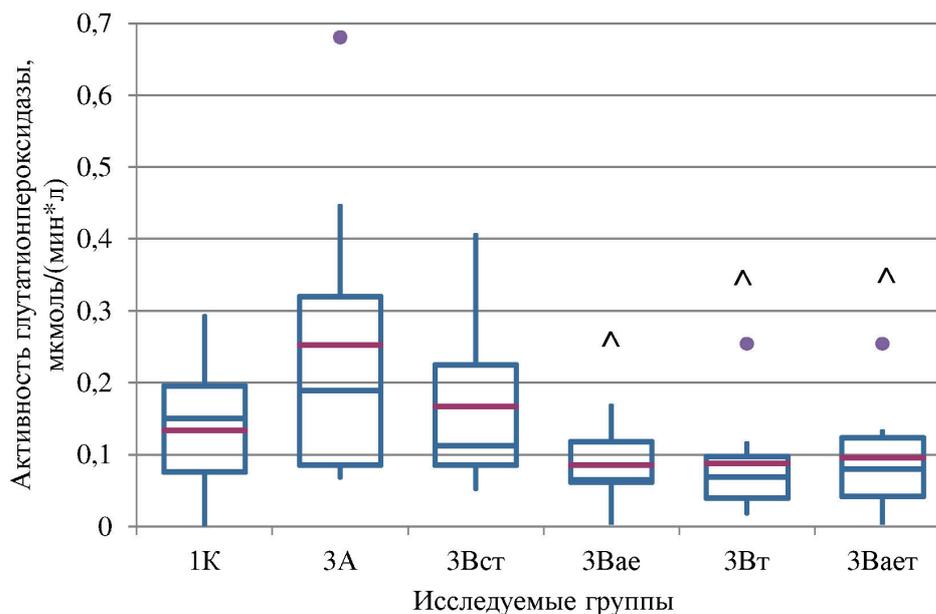


Рисунок 4.6 – Активность глутатионпероксидазы ротовой жидкости больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции (Ме (p0,25/p0,75)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия

Исследование активности глутатионредуктазы ротовой жидкости выявило более интересные результаты. Так у больных 3-й группы до начала лечения активность данного фермента была снижена почти в 4 раза, а после проведения курса стандартной терапии уже восстанавливалась до контрольных значений (рисунок 4.7). Введение антиоксидантов в схему метаболической коррекции существенного дополнительного влияния на активность глутатионредуктазы ротовой жидкости не оказывало.

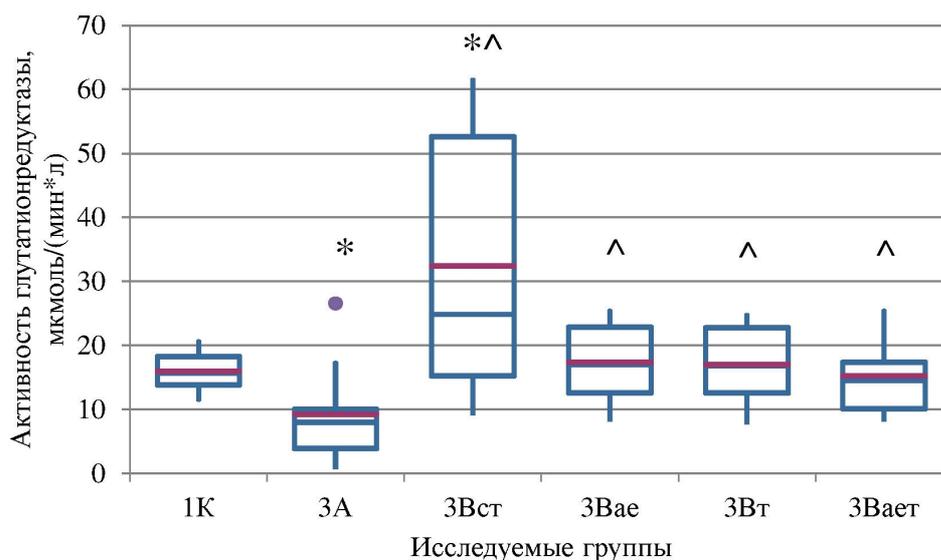


Рисунок 4.7 – Активность глутатионредуктазы ротовой жидкости больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции (Ме (р0,25/р0,75)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, Вает – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия

Анализ содержания суммы общих тиоловых групп в плазме крови показал сниженные на 10,0 % значения данного показателя у больных с сочетанным течением ХВБМ с хроническим двусторонним сальпингитом и оофоритом (рисунок 4.8). После проведения лечения у больных подгруппы 3Вст концентрация сульфгидрильных групп в плазме крови возростала до значения аналогичного показателя группы относительно здоровых испытуемых лиц. Введение больным средств антиоксидантной направленности также способствовало увеличению общего содержания тиоловых групп. В плазме крови больных подгруппы 3Вае, получавших витамины А и Е, содержание общих SH-групп было на 7,4 % выше значения аналогичного показателя больных подгруппы 3А ($p = 0,0374$).

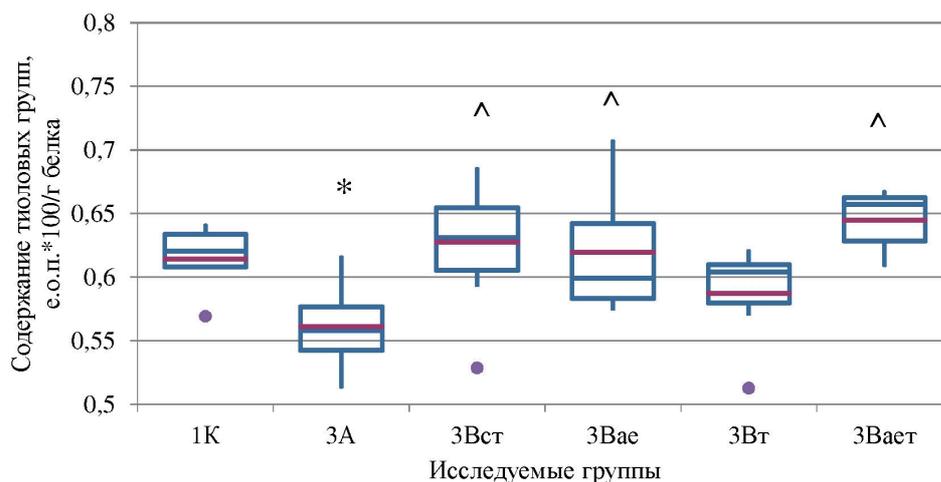


Рисунок 4.8 – Содержание общих тиоловых групп в плазме крови больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции (Me (p0,25/p0,75)):

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вae – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вt – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, Ваet – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия

У испытуемых больных, которым дополнительно к основной терапии вводился тиосульфат натрия, уровень общих тиоловых групп плазмы крови не претерпевал статистически значимых изменений ($p = 0,3367$). Наиболее высокие значения содержания сульфгидрильных групп было характерно для больных подгруппы 3Ваet, получавших одновременно тиосульфат натрия с витаминами А и Е. В плазме крови больных этой подгруппы уровень рассматриваемого показателя превышал на 17,7 % значение аналогичного показателя подгруппы 3А ($p = 0,0106$).

Оценка содержания различных фракций тиоловых групп (легкодоступных и труднодоступных для реагентов) оказалась более информативной, по сравнению с определением только общей концентрации

сульфгидрильных групп. Общей тенденцией для исследуемых заболеваний было увеличение доли легкодоступных тиоловых групп и снижение количества труднодоступных (медленнореагирующих) с возрастанием расчетного коэффициента их соотношения (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Содержание тиоловых групп в плазме крови больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции (Ме (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.
1 (контрольная)	0,22 (0,21/0,22)	0,40 (0,37/0,42)	0,55 (0,51/0,58)
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 ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А. Обозначения показателей: SHл – легкодоступные тиоловые группы, SHт – труднодоступные тиоловые группы, SHл/SHт – соотношение легко- и труднодоступных тиоловых групп. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, Вает – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия.

Введение в схему коррекции тиосульфата натрия больным подгруппы 3Вт не способствовало улучшению анализируемых показателей. Содержание легкодоступных тиоловых групп оставалось повышенным на 45,4 %, а содержание труднодоступных SH-групп сниженным на 30,0 % по сравнению с показателями контрольной группы. Коэффициент соотношения тиоловых групп в 2,1 раза превышал значение показателя группы относительно здоровых испытуемых. Использование в качестве антиоксидантов витаминов А и Е оказывало выраженное положительное влияние на показатели тиолового метаболизма плазмы крови. Содержание легкодоступных SH-групп в плазме крови больных подгруппы 3Вае соответствовало значению контрольной группы, уровень труднодоступных тиоловых групп был несколько снижен – на 12,5 %, а коэффициент соотношения сульфгидрильных групп превышал контрольные значения всего на 29,0 %. Наибольшее влияние на анализируемые показатели оказывало введение больным 3-й группы одновременно витаминов (А, Е) и тиосульфата натрия. У больных подгруппы 3Вае в плазме крови содержание легкодоступных и труднодоступных тиоловых групп, а также их соотношение статистически значимо не отличалось от значений соответствующих показателей контрольной группы.

Анализ расчетных показателей окисляемости тиоловых групп и интегрального коэффициента, учитывающего изменение соотношения разных фракций SH-групп и их чувствительность к действию окислителя, также показал наличие существенных изменений у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза в процессе лечения (таблица 4.4). У испытуемых больных всех подгрупп были зарегистрированы повышенные значения окисляемости SH-групп и интегрального коэффициента. Наиболее высокие значения $O_{\%}$ и ИК были определены в подгруппах 3А и 3Вст. Значение окисляемости тиоловых групп пероксидом водорода в этих подгруппах превышали контрольные цифры в 3,5 раза,

Таблица 4.4 – Интегральные показатели состояния тиолового звена антиоксидантной системы плазмы крови больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции (Ме (p0,25/p0,75))

Исследуемые группы	Исследуемые показатели	
	О %, отн. ед.	ИК, отн. ед.
1 (контрольная)	16,5 (13,2/18,7)	1,06 (0,68/1,77)
3А	59,7 (48,9/63,7)*	62,3 (59,4/74,3)*
3Вст	57,1 (50,9/69,7)*	83,9 (67,9/105,9)*
3Вае	36,3 (34,1/41,6)*^	17,7 (13,6/20,4)*^
3Вт	42,7 (40,8/44,7)*^	32,7 (32,2/47,9)*^
3Вает	25,6 (21,9/35,1)*^	3,8 (2,6/7,2)*^

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А. Обозначения показателей: О% – окисляемость тиоловых групп, ИК – интегральный коэффициент. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, Вает – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия.

а значение интегрального коэффициента – в 60–80 раз. Введение в состав назначенной терапии средств антиоксидантной направленности способствовало статистически значимому снижению рассматриваемых показателей, хотя они и оставались увеличенными при сравнении с контрольной группой. Введение больным в схему терапии витаминов А и Е способствовало снижению О% на 39,2 % и ИК в 3,5 раза по сравнению со значениями соответствующих показателей подгруппы 3А. Использование тиосульфата натрия в качестве

метаболического корректора способствовало снижению значения O_2 и ИК на 28,5 % и в 1,9 раза 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 больных на момент поступления в стационар. Значение ИК у испытуемых подгруппы 3Вает превышало значение аналогичного коэффициента контрольной группы всего в 3,6 раза и, было ниже показателя подгруппы 3А в 16,4 раза.

4.2. Влияние исследуемых схем антиоксидантной коррекции на показатели эндогенной интоксикации и свободнорадикального окисления

В предыдущей главе были показаны данные, свидетельствующие о развитии эндогенной интоксикации у больных с сочетанным течением ХВБМ с хроническим сальпингитом и оофоритом. Это было подтверждено высокими значениями содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови и эритроцитарной взвеси. Так в плазме крови больных 3-й группы до лечения уровень эндотоксинов был повышен на 14,6 %, а в эритроцитарной взвеси суммарное содержание веществ средней и низкой молекулярной массы превышало значение аналогичного показателя контрольной группы на 34,6 % (рисунок 4.9–4.10). Определение рассматриваемых показателей больных 3-й группы после проведения лечения показало отсутствие положительных тенденций снижения уровня эндогенной интоксикации. Не было зафиксировано статистически значимого снижения содержания ни плазменных, ни эритроцитарных эндотоксинов в крови больных подгруппы 3Вст.

Введение в схему метаболической коррекции средств антиоксидантной направленности действия способствовало выраженному снижению содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови исследуемых больных (рисунок 4.9). В плазме крови группы больных,

получавших витамины А и Е в дополнение к стандартной схеме терапии, уровень эндотоксинов снижался на 29,9 % по сравнению с показателем подгруппы 3А ($p = 0,0036$). Введение в схему антиоксидантной коррекции тиосульфата натрия способствовало еще более значительному снижению уровня веществ со средней и низкой молекулярной массой – на 40,7 % по сравнению с показателем подгруппы 3А ($p = 0,0009$), что было даже ниже контрольных значений на 32,0 % ($p = 0,0026$). Комбинирование одновременного введения тиосульфата натрия с витаминами А и Е также способствовало выраженному снижению содержания эндотоксинов в плазме крови – на 23,3 % ($p = 0,0004$) ниже значения аналогичного показателя больных 3-й группы до начала проведения терапевтических мероприятий.

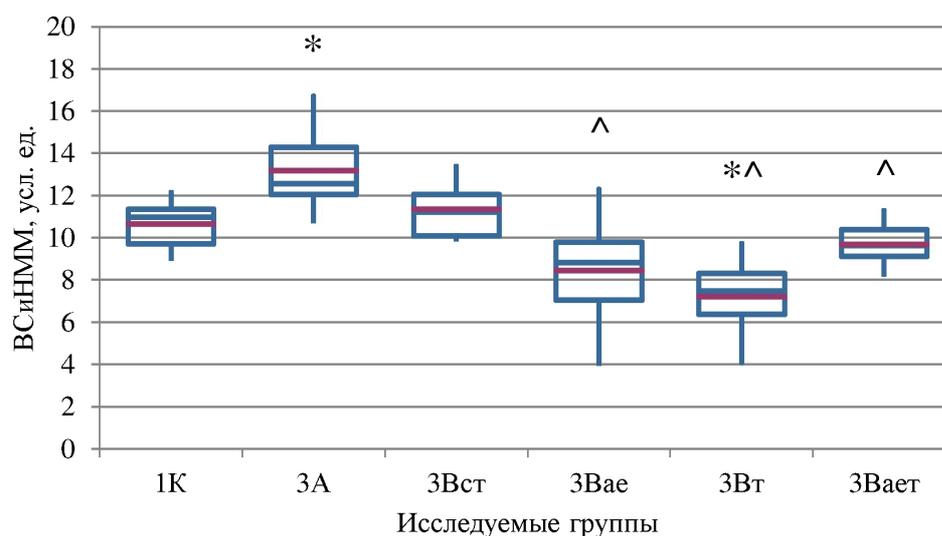


Рисунок 4.9 – Содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции

(Me ($p_{0,25}/p_{0,75}$)): * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К;

^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, ВаеТ – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия

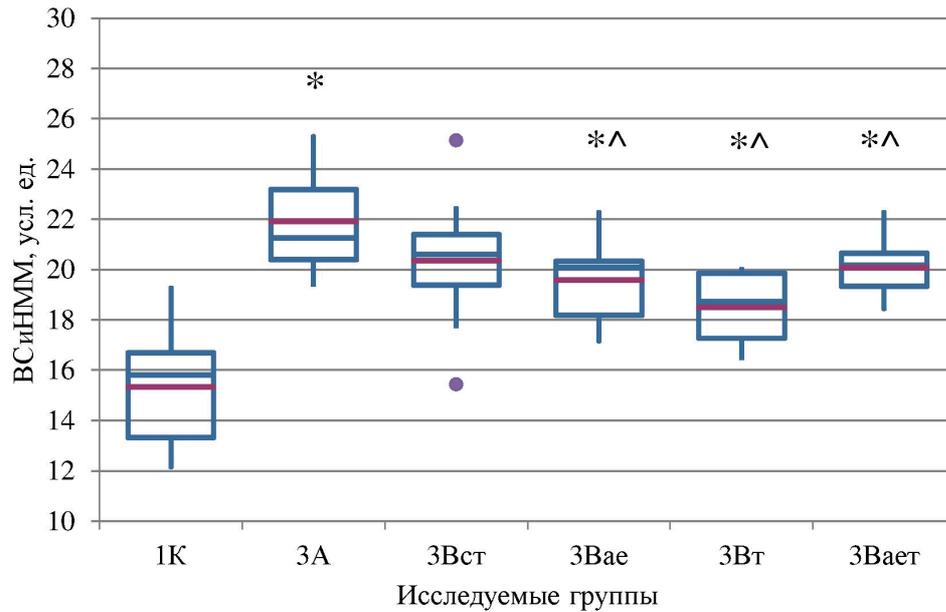


Рисунок 4.10 – Содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в эритроцитарной взвеси больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции (Ме (р0,25/р0,75)): * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, ВаеТ – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия

В эритроцитарной взвеси так же, как и в плазме крови, отмечалось снижение содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой после проведения лечения, однако, в данном случае были зафиксированы менее значительные изменения, а уровень эндотоксинов в итоге оставался выше контрольных цифр (рисунок 4.10). Наиболее выраженное снижение рассматриваемого показателя было определено у больных подгруппы 3Вт, получавших тиосульфат натрия. В эритроцитарной взвеси испытуемых лиц этой группы уровень эндотоксинов был снижен на 12,0 % ($p = 0,0067$). У больных подгрупп 3Вае и 3ВаеТ данный показатель снижался в среднем на 5,1–5,5 %, однако выявленные изменения были статистически значимыми

($p = 0,0444$ при сравнении подгрупп 3А и 3Вае, $p = 0,0205$ при сравнении подгрупп 3А и 3ВаеТ).

Для исследования уровня интенсивности свободнорадикальных процессов проводилось определение концентрации продуктов окислительных модификаций биомолекул, которую выражали тиобарбитуровым числом, и уровня индуцированной пероксидом водорода хемилюминесценции. В ходе проведенных исследований были определены повышенные в 1,7 раза значения тиобарбитурового числа в эритроцитах у больных 3-й группы до лечения (таблица 4.5). Проведение стандартного курса лечения не способствовало статистически значимым изменениям данного параметра. Дополнительное введение антиоксидантных средств в схему лечения ускоряло процесс снижения концентрации продуктов окислительных модификаций биомолекул. В эритроцитарной взвеси испытуемых лиц подгрупп 3Вае, 3Вт и 3ВаеТ уровень тиобарбитурового числа был на 23,9-31,3 % ниже значения соответствующего показателя больных 3-й группы до проведения лечебных мероприятий.

Уровень вспышки люминол-зависимой индуцированной пероксидом водорода хемилюминесценции плазмы крови изменялся похожим образом, как и накопление веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой. У больных 3-й группы на момент поступления в стационар значение максимума и площади вспышки хемилюминесценции было увеличенным на 56,5 % и 111,1 % соответственно (таблица 4.5). После лечения согласно стандартным схемам статистически значимых изменений показателей хемилюминесценции установлено не было. Введение больным в схему терапии витаминов А и Е или тиосульфата натрия способствовало существенному снижению уровня площади хемилюминесценции плазмы крови – на 26,3–34,7 % относительно исходных показателей больных до лечения. Уровень максимума вспышки хемилюминесценции при этом не отличался от значения аналогичного показателя группы практически

Таблица 4.5 – Интенсивность свободнорадикальных процессов в крови больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции (Ме (p0,25/p0,75))

Исследуемые группы	Исследуемые показатели		
	ТБЧ, усл. ед.	МВХЛ, ед. пл.	ПХЛ, ед. пл.
1 (контрольная)	8,5 (6,4/10,7)	0,23 (0,18/0,30)	0,45 (0,39/0,50)
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)

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А. Обозначения показателей: ТБЧ – тиобарбитуровое число, МВХЛ – максимум вспышки хемилюминесценции, ПХЛ – площадь вспышки хемилюминесценции. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, Вает – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия.

здоровых лиц. Оба рассматриваемых показателя статистически значимо снижались 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 определены менее значительные изменения показателей, характеризующих интенсивность свободнорадикальных процессов у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза до и после лечения. У больных на момент обострения заболевания и поступления в стационар был увеличен уровень тиобарбитурового числа на 95,8 %, максимума вспышки хемилюминесценции – на 45,0 %, площади вспышки хемилюминесценции – на 42,9 % относительно значений соответствующих показателей контрольной группы (таблица 4.6).

После проведения лечения по стандартным схемам терапии и повторного исследования ротовой жидкости в ней не было выявлено статистически значимого изменения ни одного из рассматриваемых показателей по сравнению с результатами, полученными в начале наблюдения. Введение больным в схему метаболической коррекции средств антиоксидантной направленности действия способствовало некоторому снижению показателей, характеризующих выраженность окислительных нарушений. Уровень тиобарбитурового числа в ротовой жидкости испытуемых лиц подгрупп 3Вае, 3Вт и 3Вае_т статистически значимо не отличался от значения аналогичного показателя контрольной группы и был ниже показателя подгруппы 3А на 25,5–36,2 %. Значение максимума вспышки хемилюминесценции ротовой жидкости больных подгрупп 3Вае и 3Вае_т также соответствовало значению показателя группы относительно здоровых испытуемых лиц, а параметр смешанной слюны подгруппы 3Вт был выше контрольных цифр на 30,0 %. Площадь вспышки хемилюминесценции ротовой жидкости оставалась высокой у больных, получавших в качестве метаболической коррекции витамины А, Е или тиосульфат натрия. В группе больных, получавших в ходе терапии одновременно витамины А, Е и тиосульфат натрия уровень рассматриваемого показателя был ниже на 18,8 % значения показателя больных подгруппы 3А.

Таблица 4.6 – Интенсивность свободнорадикальных процессов в ротовой жидкости больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции (Ме (p0,25/p0,75))

Исследуемые группы	Исследуемые показатели		
	ТБЧ, усл. ед.	МВХЛ, ед. пл.	ПХЛ, ед. пл.
1 (контрольная)	2,4 (1,5/3,5)	0,60 (0,48/0,70)	1,12 (0,99/1,25)
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 ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А. Обозначения показателей: ТБЧ – тиобарбитуровое число, МВХЛ – максимум вспышки хемилюминесценции, ПХЛ – площадь вспышки хемилюминесценции. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, Вает – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия.

Исследование уровня интенсивности собственной флуоресценции остатков триптофана белков плазмы крови показало сниженные ее значения у больных, как до лечения, так и после терапии, в том числе с включением средств антиоксидантной направленности действия. В среднем интенсивность флуоресценции во всех исследуемых подгруппах больных была снижена на 16,9–19,7 % относительно контрольных значений (рисунок 4.11).

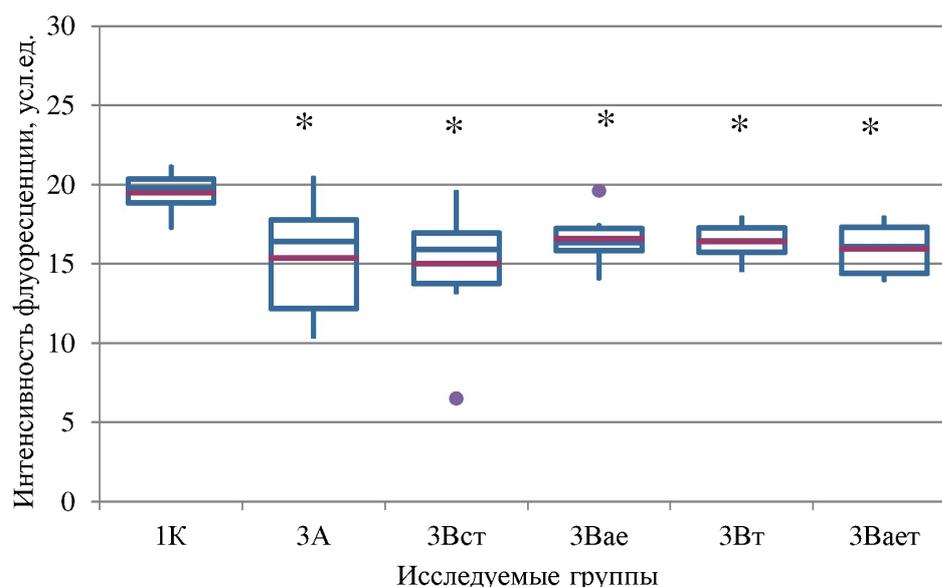


Рисунок 4.11 – Интенсивность флуоресценции остатков триптофана в плазме крови больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции (Me (p0,25/p0,75)): * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А. Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, ВаеТ – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия

Определение интенсивности зондовой флуоресценции 1-анилинонафталин-8-сульфоната в плазме крови также показало сниженные значения данного показателя во всех исследованных подгруппах больных. Интенсивность зондовой флуоресценции в среднем была снижена во всех исследуемых подгруппах на 16,9–30,9 % относительно контрольных цифр (рисунок 4.12). При этом также статистически значимых отличий между показателями подгрупп до и после лечения, в том числе с применением антиоксидантов, выявлено не было.

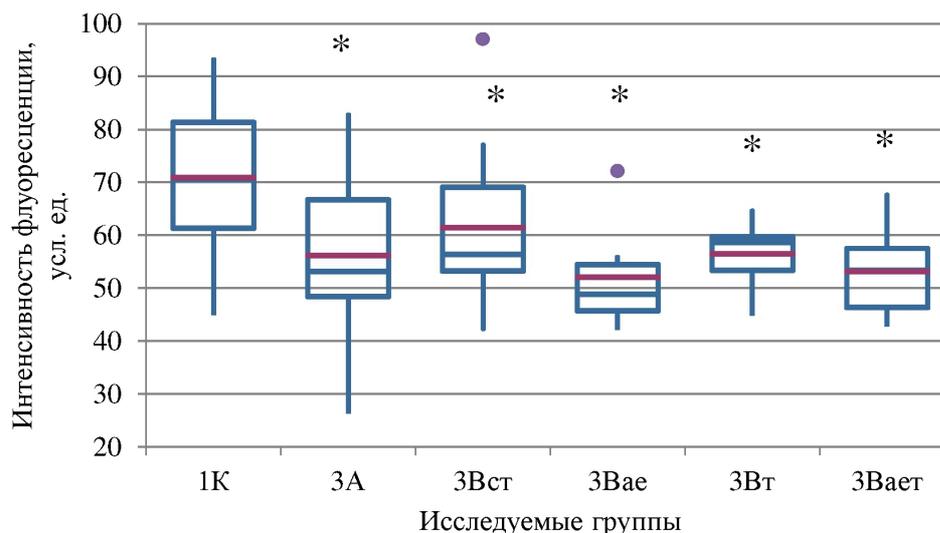


Рисунок 4.12 – Интенсивность флуоресценции зонда 1-анилинонафталин-8-сульфоната в плазме крови больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением хронического сальпингита и оофорита на фоне антиоксидантной коррекции (Me (p0,25/p0,75)): * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя группы 1К; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателя подгруппы 3А.

Обозначения групп: 1К – относительно здоровые добровольцы, 3 – больные хронической воспалительной болезнью матки, сочетанной с хроническим сальпингитом и оофоритом, А – данные больных на момент поступления (до лечения), Вст – данные больных после лечения по стандартной схеме без антиоксидантов, Вае – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А и Е, Вт – данные больных после лечения с включением в схему терапии тиосульфата натрия, ВаеТ – данные больных после лечения с включением в схему терапии витаминов А, Е и тиосульфата натрия

Глава 5

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

5.1. Особенности метаболических нарушений у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза

Полученные в ходе лабораторных биохимических исследований данные достаточно явно указывают на развитие у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации. Кроме того нельзя не заметить, что при общем сходстве изменений метаболических показателей у больных с изолированной формой ХВБМ и у больных с сочетанным течением ХВБМ с хроническим двусторонним сальпингитом и оофоритом, имеются характерные их отличия.

Развитию окислительного стресса при многих заболеваниях предшествует снижение потенциала антиоксидантной системы и срыв компенсаторных возможностей ее отдельных звеньев. Сниженные на 20–23 % значения общей антиоксидантной активности плазмы крови, как суммы веществ, способных относительно легко окисляться на электроде в амперометрической ячейке, были определены у исследуемых групп больных воспалительными заболеваниями органов малого таза. Этот показатель характеризует общее количество низкомолекулярных прямых, способных непосредственно нейтрализовать свободные радикалы и другие сильные окислители, эндогенных и экзогенных антиоксидантов биожидкостей организма человека [М.И. Быков и соавт., 2015; М.И. Вуков, А.А. Васов, 2015]. Так как все испытуемые больные не получали на данном этапе исследования никаких лекарственных средств или биологически активных добавок с антиоксидантными свойствами, то мы можем говорить о снижении концентрации эндогенных антиоксидантов в плазме крови. К

низкомолекулярным эндогенным антиоксидантам относится, в том числе трипептид глутатион. Определение концентрации восстановленной формы глутатиона в эритроцитарной взвеси показало сниженные ее значения у больных 2-й группы на 12 %, в то время как у больных с сочетанной формой заболевания статистически значимых изменений установлено не было. Рассматривая активность ферментов метаболизма глутатиона уже можно заметить наличие существенной разницы в функционировании этого звена антиоксидантной системы у разных групп больных. Эритроцитарная взвесь больных ХВБМ характеризовалась значениями активности глутатионпероксидазы в пределах контрольных цифр, а активность глутатионредуктазы была снижена на 23 %, что возможно и обуславливало сниженные значения концентрации глутатиона. Таким образом, вероятно, что 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. Это может быть вызвано нарушениями энергетического метаболизма при гипоксии, характерной для воспалительных реакций [И.Ю. Цымбалюк и соавт., 2015; К.А. Pоров et al., 2018]. Неэффективное в данном случае использование глюкозы ведет к ослаблению пентозофосфатного пути и снижению скорости синтеза НАДФН⁺, необходимой для работы глутатионредуктазы. У больных с сочетанным течением ХВБМ с хроническим сальпингитом и оофоритом в эритроцитарной взвеси была увеличена в 3,3 раза активность глутатионпероксидазы, но снижена в 2,4 раза активность глутатионредуктазы. Концентрация глутатиона в эритроцитах больных 3-й группы при этом значительных изменений не претерпевала. Вероятно, что содержание глутатиона в этом случае поддерживается в пределах контрольных значений за счет индукции его синтеза из аминокислот-предшественников в результате адаптации при длительно текущем хроническом заболевании. Высокая активность глутатионпероксидазы также

может свидетельствовать о повышенной потребности в глутатионе для нейтрализации органических гидропероксидов, то есть свидетельствовать об усилении свободнорадикальных процессов.

В ротовой жидкости ввиду широкой variability получаемых результатов лабораторных исследований статистически значимых изменений общей антиоксидантной активности и концентрации глутатиона у больных всех исследуемых групп выявлено не было. Однако и изменения активности ферментов метаболизма глутатиона могут указать на состояние окислительно-восстановительного гомеостаза биожидкости. В ротовой жидкости больных ХВБМ и при сочетанном ее течении с хроническим сальпингитом и оофоритом была определена сниженная активность глутатионредуктазы в 2–4 раза, активность глутатионпероксидазы была снижена в 3,6 раза только у больных 2-й группы. Это указывает на нарушение использования и восстановления глутатиона, а также вполне согласуется с изменениями активности данных ферментов на системном уровне (в крови).

К системе тиолового метаболизма можно также отнести SH-группы плазмы крови в большинстве входящие в состав белков, а это уже высокомолекулярное звено антиоксидантной системы. В составе макромолекул белков одинаковые функциональные группы, находящиеся в разном окружении на поверхности или в глубине молекулы могут значительно отличаться реакционной способностью. Оценка не только количественного содержания тиоловых групп белков, но и распределение их на легкодоступные и труднодоступные для реагентов с расчетом их соотношения может дать большое количество информации о состоянии антиоксидантной системы, количестве окислительных модификаций белков и в целом системы неспецифической резистентности организма. Определение у больных только суммарного содержания SH-групп показало сниженное их значение в плазме крови больных 3-й группы только на 10 %. Анализ распределения тиоловых групп по фракциям представил более широкую картину изменений.

Соотношение легкодоступных и труднодоступных SH-групп смещалось в сторону преобладания легкодоступных сульфгидрильных групп в плазме крови больных ХВБМ в 3,2 раза, а у больных с сочетанным течением ХВБМ с хроническим сальпингитом и оофоритом – в 1,8 раза. У практически здоровых лиц большая часть исследуемых функциональных групп частично прикрыта полипептидными цепями белков и относится к труднодоступным. В ходе модификаций белков, в том числе при окислительных повреждениях, часть тиоловых групп может выйти на поверхность глобулы, то есть стать легкодоступными. Мы предполагаем, что это и есть основная причина наблюдаемых изменений соотношения разных фракций сульфгидрильных групп. Проведенная оценка чувствительности SH-групп к окислению пероксидом водорода показала увеличенные значения данного показателя в плазме крови больных 2-й группы в 2,2 раза, а 3-й группы – в 3,6 раза. Окисляемость тиоловых групп может свидетельствовать об антиперекисной, а косвенно и об антиоксидантной активности плазмы крови. Предложенный для расчета интегральный показатель, учитывающий одновременно и соотношение разных фракций SH-групп и чувствительность их к действию окислителя, также указал на более выраженные метаболические нарушения у больных 3-й группы. Кроме того, учитывая размерность и вариабельность интегрального коэффициента, он позволяет с достаточно высокой вероятностью определить тяжесть метаболических нарушений и проводить мониторинг изменений в ходе наблюдения за больным и его лечения.

Анализ изменений соотношения активности каталазы и супероксиддисмутазы эритроцитарной взвеси больных воспалительными заболеваниями органов малого таза показал смещение баланса в сторону превалирования каталазной активности в 1,6–1,7 раза. О супероксиддисмутазной недостаточности говорить вероятнее всего неправильно, так как ее активность в обеих группах больных не отличалась от контрольных значений. Таким образом, изменение соотношения

каталаза/супероксиддисмутаза обусловлено высокими значениями активности первой. Это может указывать на гиперпродукцию пероксида водорода, на нейтрализацию которого направлено усиление активности не только каталазы, но и глутатионпероксидазы [И.И. Павлюченко и соавт., 2004; О.И. Доценко и соавт., 2010; К.А. Попов и соавт., 2018]. Интересно, что изменения функционирования данного звена антиоксидантной системы в крови и ротовой жидкости были разнонаправленны. В ротовой жидкости было определено преимущественно увеличение активности супероксиддисмутаза на фоне небольшого снижения каталазной активности, что характеризовалось сниженными значениями соотношения активности ферментов до 40 % у больных с сочетанным течением ХВБМ, хронического сальпингита и оофорита.

Определение таких показателей как содержание продуктов окислительных модификаций биомолекул (тиобарбитуровое число) и уровень индуцированной пероксидом водорода люминол-зависимой хемилюминесценции, показало интенсификацию свободнорадикальных процессов в крови и ротовой жидкости больных воспалительными заболеваниями органов малого таза. В крови больных 2-й и 3-й групп на 60–70 % было увеличено значение тиобарбитурового числа и максимум вспышки хемилюминесценции. Площадь вспышки хемилюминесценции плазмы крови у больных 2-й группы была увеличена на 73 %, а у больных с сочетанной формой патологии – в 2,1 раза. Последний показатель более объективно отражает длительную генерацию вторичных и третичных свободных радикалов, а статистически значимое увеличенное значение площади вспышки хемилюминесценции плазмы крови больных 3-й группы на 22 % по сравнению с показателем больных ХВБМ говорит о значительно более высокой интенсивности протекания свободнорадикальных процессов. В ротовой жидкости больных 2-й группы были определены увеличенные значения только площади вспышки хемилюминесценции на 42 %, тогда как у больных с сочетанным течением ХВБМ, хронического двустороннего

сальпингита и оофорита были увеличены все три изученных параметра. 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. Таким образом, мы можем констатировать, что интенсивность окислительных процессов у больных с сочетанной формой патологии значительно выше, чем у больных с изолированным течением ХВБМ.

Одними из наиболее общих показателей из всех изученных, которые наиболее неспецифично отражают тяжесть патологического процесса у больных, являются показатели выраженности эндогенной интоксикации – содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой отдельно в плазме крови и эритроцитах. В ходе проведенных исследований был установлен одинаковый уровень эндотоксикоза у больных 2-й и 3-й групп, характеризующийся увеличенными значениями концентрации веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови на 15 % и в эритроцитах на 35–40 %. 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 [М.Я. Малахова и соавт., 2011]. Необходимо отметить, что по отношению к развитию эндогенной интоксикации эта фаза является обратимой. Оценка интенсивности собственной и зондовой флуоресценции белков плазмы крови показала одинаково сниженные ее значения у больных 2-й и 3-й групп. Собственная флуоресценция была снижена на 20–25 %, флуоресценция зонда 1-анилинонафталин-8-сульфоната – на 24 %. Показатель собственной флуоресценции белков плазмы крови в первую очередь обусловлен флуоресценцией остатков триптофана и характеризует их окружение в белковой молекуле. Последнее может существенно изменяться в результате окислительных модификаций молекул или при связывании их с молекулами

эндотоксинов. Практически тоже можно сказать о зондовой флуоресценции, преимущества которой в более высокой чувствительности к изменениям ввиду более высокой интенсивности флуоресценции при связывании с белком. Кроме того, она может более точно отражать накопление эндотоксинов в плазме крови, поскольку они могут при связывании с белком занимать место 1-анилинонафталин-8-сульфоната, снижая интенсивность его флуоресценции.

Анализ лабораторных биохимических данных, определенных у больных после проведения лечения по стандартным схемам, включающим антибиотикотерапию, дезинтоксикационную и противовоспалительную терапию, показал слабую динамику улучшения изученных показателей, характеризующих состояние прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенную интоксикацию. Общая антиоксидантная активность плазмы крови больных 2-й и 3-й групп после лечения имела тенденцию к увеличению, но оставалась на 10–15 % ниже контрольных цифр. Активность каталазы и супероксиддисмутаза эритроцитарной взвеси не претерпевали каких-либо значимых изменений в ходе лечения, а в ротовой жидкости отмечалось резкое увеличение в 1,7–2,5 раза активности супероксиддисмутаза на фоне снижения каталазной активности в 3,5 раза. В итоге ротовая жидкость больных после лечения характеризовалась очень низкими значениями соотношения изменений активности каталаза/супероксиддисмутаза – в 10 раз ниже контрольных цифр. Такое соотношение является неблагоприятным ввиду того, что в результате ускорения дисмутации супероксидного анион-радикала будет усиливаться и продукция пероксида водорода, а низкая активность каталазы может не позволить вовремя его нейтрализовать [I.M. Vukov et al., 2018]. Интересно отметить, что исследуемые показатели после проведения терапевтических мероприятий, характеризовали еще более значительное истощение антиоксидантной системы ротовой жидкости. Возможно, это может быть связано с интенсивным вовлечением местных антиоксидантов в восстановление организма на системном уровне в данный период. Уровень общих тиоловых

групп плазмы крови больных 3-й группы после лечения поднимался до контрольных значений, однако, ни один из интегральных показателей, характеризующих функциональное состояние тиолового звена антиоксидантной системы плазмы крови больных 2-й и 3-й групп, не претерпевал статистически значимых изменений в ходе лечения. Также лечение не способствовало снижению уровня эндогенной интоксикации и интенсивности протекания свободнорадикальных процессов в крови или ротовой жидкости больных 2-й и 3-й групп. Полученные после проведения лечения данные свидетельствуют о наличии метаболических нарушений, которые могут стать благоприятным фоном для повторного обострения и дальнейшего прогрессирования заболевания. Такие результаты исследования говорят о перспективности и даже необходимости метаболической коррекции антиоксидантной направленности, дополнительной к используемой стандартной схеме терапии воспалительных заболеваний органов малого таза.

5.2. Возможности антиоксидантной коррекции метаболических нарушений у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза

Для оценки возможности антиоксидантной коррекции окислительных нарушений у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза были использованы тиосульфат натрия, а также витамины А и Е, которые вводились дополнительно к стандартной схеме лечения. Витамины А и Е использовались совместно и назначались перорально в дозировках 0,055 г/сутки и 0,1 г/сутки соответственно. Тиосульфат натрия вводился внутривенно в дозировке 10 мл 30,0 % раствора. Также было исследование влияние комбинированного применения тиосульфата натрия и витаминов. Токоферол и ретинол являются известными антиоксидантами, свойства которых связаны с непосредственным участием в акцептировании электронов и обрыве

радикально-цепных реакций. Тиосульфат натрия является детоксикационным и антиоксидантным средством, обладающим свойствами сильного восстановителя, влияющего на окислительно-восстановительный гомеостаз клеток за счет увеличения концентрации восстановленного глутатиона. Используется при лечении состояний, сопровождающихся выраженной эндогенной интоксикацией, таких как токсические гепатиты, осложнения после химиотерапии. Тиосульфат натрия применяется в качестве десенсибилизирующего, противовоспалительного средства при воспалительных заболеваниях органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также препятствует образованию кальцинатов [U. Sen et al., 2008]. Исследование общей антиоксидантной активности плазмы крови больных 3-й группы, получавших антиоксидантные средства, показало более высокие значения данного показателя по сравнению с подгруппами больных до лечения или получавших только стандартную терапию. Причем наиболее высокие значения были в плазме крови больных подгрупп 3Вае и 3Вает – на 25–35 % выше исходных значений, определенных на момент поступления в стационар. Более того, значения показателей в данных подгруппах достигали значения у практически здоровых испытуемых лиц. Введение только тиосульфата натрия способствовало меньшему, но статистически значимому увеличению антиоксидантной активности на 11,5 %. Последнее вероятно связано, не с различием антиоксидантных свойств используемых средств, а с их фармакокинетическими свойствами. Тиосульфат натрия является мощным восстановителем, следовательно, если бы он присутствовал в образце плазмы крови, ее антиокислительные свойства были бы значительно увеличены [И.М. Быков и соавт., 2014]. Однако вероятно, что низкомолекулярное и гидрофильное вещество быстрее распределяется по организму человека, а его концентрация в плазме крови быстро снижается. Липофильные витамины дольше циркулируют в крови, легко связываются белками плазмы крови и способны дольше влиять на ее физико-химические свойства [М.И. Быков и

соавт., 2015]. Таким образом, в данном случае вряд ли справедливо оценивать эффективность влияния используемых средств на окислительно-восстановительный гомеостаз организма только по значению общей антиоксидантной активности плазмы крови.

Активность ферментов первых линий антиоксидантной защиты – супероксиддисмутаза и каталазы в эритроцитарной взвеси имела тенденцию к увеличению у больных, получавших исследуемые средства. Соотношение их активности в большинстве случаев оставалось на том же уровне. Такой характер изменений можно рассматривать как компенсаторную перестройку ферментного звена антиоксидантной системы с увеличением потенциала ее эффективности. В ротовой жидкости были зафиксированы однозначные и положительные изменения. Соотношение каталазной и супероксиддисмутазной активности было увеличено в 2,5–7,5 раз (0,2–0,6 усл. ед.) по сравнению со значением аналогичного показателя подгруппы испытуемых лиц, не получавших никакой антиоксидантной коррекции. Таким образом, сохранялась относительная каталазная недостаточность, но она была не такая выраженная, как в ротовой жидкости больных подгруппы 3Вст.

Изменения тиолового метаболизма были более разнообразными. Активность глутатионпероксидазы особых изменений не претерпевала, а активность глутатионредуктазы, сниженная у больных с сочетанным течением ХВБМ с хроническим сальпингитом и оофоритом, статистически значимо увеличивалась. После лечения по стандартной схеме активность глутатионредуктазы оставалась на 30 % ниже контрольных значений, одновременное введение витаминов А, Е и тиосульфата натрия или только тиосульфата способствовало увеличению рассматриваемого показателя в 1,5–2,2 раза выше контрольных цифр. В эритроцитарной взвеси больных этих же подгрупп были определены увеличенные значения концентрации восстановленной формы глутатиона на 15–30 % выше контроля. Очевидно, что основное влияние на систему глутатиона оказывает введение

серосодержащего тиосульфата натрия, а увеличение активности глутатионредуктазы и концентрации восстановленного глутатиона тесно связаны. В ротовой жидкости выявленная тенденция снижения активности глутатионпероксидазы может быть связана с ослаблением окислительных процессов, а увеличение активности глутатионредуктазы в тоже время обеспечивает восстановление расходуемого в пероксидазной реакции глутатиона. При этом каких-либо особенностей у больных, получавших средства антиоксидантной направленности, зафиксировано не было. В плазме крови уровень общего содержания тиоловых групп, сниженный до лечения на 10 %, увеличивался до контрольных цифр после лечения во всех исследуемых подгруппах без каких-либо существенных особенностей. Анализ изменений соотношения разных типов тиоловых групп показал отсутствие статистически значимых изменений содержания легко- и труднодоступных SH-групп плазмы крови у больных после стандартной схемы терапии или после лечения с дополнительным введением тиосульфата натрия. Последнее вероятно связано опять же с низкой концентрацией тиосульфата в плазме, так как внутриклеточные эффекты данного вещества выражено направлены на улучшение 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, и можно говорить о существовании 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. Например, когда по состоянию антиоксидантной системы эритроцитов судят о степени

тяжести какого-либо локального патологического процесса. Поэтому следует очередной раз подчеркнуть целесообразность всесторонней комплексной оценки состояния не только разных звеньев антиоксидантной системы, таких как ферментное и неферментное звенья, низко- и высокомолекулярные звенья, но и функционального состояния их в разных биологических жидкостях и тканях (плазма крови, эритроцитарная взвесь, ротовая жидкость и др.). Возвращаясь к изменениям соотношения разных фракций тиоловых групп плазмы крови, следует отметить значительное смещение этого соотношения в сторону преобладания труднодоступных SH-групп у больных подгрупп 3Вае и 3Вает. Таким образом, значение данного соотношения у больных, получавших одновременно тиосульфат и витамины, снижалось до контрольных цифр, а у больных, получавших только витамины А и Е, также снижалось, но менее значительно, оставаясь на 29 % выше контроля. Окисляемость тиоловых групп, остававшаяся увеличенной в 3,5 раза у больных до и после лечения по стандартной схеме, значительно снижалась в подгруппах больных, получавших дополнительную антиоксидантную коррекцию. Здесь тенденции были такие же, как в изменениях соотношения разных фракций SH-групп. Наиболее низкие значения $O_{\%}$ были определены в плазме крови больных, получавших одновременно тиосульфат натрия и витамины А и Е, однако и у них данный показатель оставался в 1,6 раза выше контрольных цифр. Те же тенденции были характерны и для изменения расчетного интегрального коэффициента, характеризующего уровень резистентности организма к действию прооксидантных факторов. 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 эндогенной интоксикации показала развитие 2-й фазы эндотоксикоза по Малаховой у больных с сочетанной формой патологии

органов малого таза, которая характеризовалась увеличенным содержанием плазменной и эритроцитарной фракций эндотоксинов на 15 % и 35 % соответственно. Проведение лечения по стандартным схемам не способствовало каким-либо изменениям, а дополнительное введение средств антиоксидантной направленности переводило течение патобиохимического процесса из 2-й фазы (фаза накопления токсинов из очага воспаления) в 1-ю фазу (компенсаторная фаза), которая характеризуется увеличенными значениями содержания только эритроцитарной фракции веществ средней и низкой молекулярной массой. Причем введение тиосульфата натрия способствовало наиболее выраженному снижению концентрации эндотоксинов, как в плазме крови, так и в эритроцитах. Здесь необходимо заметить, что это никак не противоречит предыдущим рассуждениям о локализации действия тиосульфата натрия и жирорастворимых витаминов. В данном случае рассматривается более общий и неспецифический показатель, а кроме того соотношение веществ средней и низкой молекулярной массой в плазме крови или эритроцитах находится в динамическом равновесии. Так содержание эндотоксинов в плазме увеличивается, как правило, только после достаточного насыщения ими мембран эритроцитов.

Анализ результатов, полученных при определении интенсивности собственной или зондовой флуоресценции белков плазмы крови показал сниженные ее значения до и после лечения по всем изученным схемам терапии с антиоксидантами и без. Это может быть следствием необратимых изменений структуры белковых молекул плазмы крови, связанных, прежде всего, с окислительными их модификациями, поскольку связывание эндотоксинов белками, как правило, происходит обратимо. Так как средняя продолжительность жизни человеческого сывороточного альбумина (основного белка плазмы крови) около 25–27 дней, то оценка его структурных изменений, если имеют место необратимые химические модификации, в течение 10–14 дней, конечно, будет неэффективной. Таким

образом, данные лабораторный тест плохо подходит для динамического мониторинга состояния больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза, но может использоваться как диагностический, а может даже предиктивный критерий.

Интенсивность свободнорадикальных процессов по данным уровня тиобарбитурового числа, максимума и площади вспышки хемилюминесценции, увеличенная до и после лечения по стандартной схеме, после введения средств антиоксидантной направленности действия статистически значимо снижалась. Наиболее выраженное снижение рассматриваемых показателей в плазме крови и ротовой жидкости было достигнуто при одновременном использовании всех 3-х изученных антиоксидантов. В ротовой жидкости изменения показателей было однонаправленно с кровью, однако, характеризовалось более широкой вариабельностью и, как следствие, менее статистически значимыми различиями между группами.

Подытоживая результаты и их обсуждение, представленные в данной главе, можно сделать вывод об эффективности дополнительно введения в схему комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза средств антиоксидантной направленности. Наиболее эффективная схема коррекции, способствующая нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса и снижению уровня эндогенной интоксикации, включает комбинацию одновременного введения тиосульфата натрия и витаминов А и Е.

Глава 6

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре гинекологических заболеваний первое место по распространенности занимают воспалительные заболевания органов малого таза, а среди них лидирующие позиции занимают ХВБМ, хронический сальпингит и оофорит. Основной проблемой этих заболеваний является поздняя диагностика и начало лечения, как следствие хронизация патологического процесса, склонность к развитию осложнений, нарушения репродуктивной функции [Л.А. Озолия и соавт., 2013]. В литературе последних лет широко обсуждается вопрос о роли окислительного стресса в развитии и прогрессировании хронических воспалительных процессов эндометрия. Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о том, что нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса являются универсальными механизмами развития любых патологических процессов, и воспалительные заболевания органов малого таза не являются исключением. Обострение ХВБМ, сальпингита, оофорита и других заболеваний сопровождается увеличенными значениями в крови концентрации продуктов окислительных модификаций биомолекул [И.Н. Данусевич и соавт., 2016; О.С. Городецкая, Р. Чандра-Д'Мелло, 2012], сниженной общей антиоксидантной активностью, нарушениями обмена ионов металлов с переменной валентностью [О.П. Виноградова и соавт., 2013; З.Б. Хаятова и соавт., 2008], достоверным снижением активности каталазы и супероксиддисмутазы [Н.В. Кириллова и соавт., 2017; Л.И. Колесникова и соавт., 2013]. 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 полной картины окислительных нарушений у

больных воспалительными заболеваниями органов малого таза. Учитывая вышеизложенное, можно признать актуальным изучение особенностей функционирования прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации на местном и системном уровнях у больных с коморбидным течением воспалительных заболеваний органов малого таза, а также разработку эффективных схем антиоксидантной коррекции метаболических нарушений у данной категории больных.

Для решения поставленных цели и задач были исследованы биохимические показатели крови и ротовой жидкости больных ХВБМ и с сочетанным течением ее с хроническим двусторонним сальпингитом и оофоритом в стадии обострения. Кроме того, были изучены изменения биохимических показателей в ходе лечения с применением стандартной схемы терапии и при дополнительном введении антиоксидантов. В качестве средств антиоксидантной направленности были использованы витамины А и Е, а также тиосульфат натрия, имеющиеся в широком доступе в гинекологической практике. В ходе лабораторного этапа исследования было проведено комплексное изучение состояния различных звеньев системы антиоксидантной защиты, интенсивности свободнорадикальных процессов и эндогенной интоксикации. Исследование включало изучение общей антиоксидантной активности биологических жидкостей, оценку состояния тиолового звена антиоксидантной системы, а именно содержания и реактивности тиоловых групп плазмы крови, концентрации восстановленной формы трипептида глутатиона в эритроцитах, активности ферментов метаболизма глутатиона. Кроме того, для более полной оценки состояния ферментного звена антирадикальной защиты определяли активность супероксиддисмутазы и каталазы в ротовой жидкости и эритроцитарной взвеси. Для оценки выраженности свободнорадикальных процессов определяли уровень накопления продуктов окислительных модификаций биомолекул в крови. Степень эндогенной интоксикации определяли по

содержанию веществ со средней и низкой молекулярной массой в эритроцитарной взвеси и плазме крови, а также параметры собственной и зондовой флуоресценции белков плазмы крови.

Определение общей антиоксидантной активности плазмы крови показало сниженные ее значения у больных ХВБМ и при сочетанном ее течении с хроническим сальпингитом и оофоритом на 20–23 % относительно контрольных цифр, 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 %, 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 % 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 увеличению 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. 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 соотношение активности данных ферментов оставалось на исходном уровне у больных подгрупп 3Вае, 3Вт и 3Вае. 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 %. Проведение лечебных мероприятий способствовало дальнейшему увеличению активности

фермента в 1,7–2,5 раза. 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, 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, после проведения лечения по любой из исследуемых схем коррекции – снижалась до контрольных цифр. 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. После проведения лечения по стандартным схемам статистически значимых изменений активности данного фермента не зафиксировано. Статистически значимо в 1,5 раза 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, 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. 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 [И.М. Быков и соавт., 2018]. Концентрация глутатиона в эритроцитах больных 3-й группы при этом значительных изменений не претерпевала. 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 % 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, а после лечения во всех исследованных подгруппах увеличилась, практически достигнув контрольных цифр. Активность глутатионпероксидазы ротовой жидкости была снижена в 3,6 раза только у больных 2-й группы, что может быть связано с ослаблением окислительных процессов, а увеличение активности глутатионредуктазы обеспечивает восстановление расходуемого 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 соотношения легкодоступных и труднодоступных тиоловых групп и подверженности их действию окислителя показал наличие выраженного дисбаланса тиолового звена антиоксидантной системы у больных всех изученных групп. 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 возросло 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, после проведения терапевтических мероприятий оставалась высокой – в 2,6 выше контрольных цифр. На момент обострения заболевания у больных 3-й группы отмечалось увеличение количества окисляемых тиоловых групп в 3,6 раза 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 легкодоступных и труднодоступных тиоловых групп, а также их соотношение 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 выражены направлены на улучшение 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 по сравнению со значениями соответствующих показателей подгруппы 3А. Использование тиосульфата натрия в качестве метаболического корректора способствовало снижению значения $O_{\%}$ и ИК на 28,5 % и в 1,9 раза 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. 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 %), так и эритроцитарной (на 35–42 %) фракций веществ со средней и низкой молекулярной массой у больных 2–3-й групп. 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 действия 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 %. 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. Последнее 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 накопление эндотоксинов в плазме крови, поскольку они могут при связывании с белком занимать место 1-анилинонафталин-8-сульфоната, 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.

Уровень интенсивности свободнорадикальных процессов оценивали, определяя интенсивность индуцированной хемилюминесценции и содержание веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой. 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 хемиллюминесценции – 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 ускорило процесс снижения концентрации продуктов окислительных модификаций биомолекул, а также уровня максимума и площади вспышки индуцированной пероксидом водорода хемиллюминесценции. 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 хемиллюминесценции плазмы крови были ниже относительно показателей больных подгруппы 3А на 30,6 % и 40,0 % соответственно. В ротовой жидкости были зафиксированы в целом похожие изменения показателей, характеризующих интенсивность свободнорадикальных процессов на системном уровне.

Таким образом, полученные в ходе биохимических исследований данные указывают на развитие у больных ХВБМ дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации, как на системном уровне в крови, так и в ротовой жидкости. Также необходимо отметить, что при общем сходстве изменений метаболических показателей у больных с

изолированной и сочетанной формой патологии, имеются характерные их отличия. Анализ лабораторных биохимических данных, определенных у больных после проведения лечения по стандартным схемам показал слабую динамику улучшения изученных показателей, характеризующих состояние прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенную интоксикацию. Полученные после проведения лечения данные свидетельствуют о наличии метаболических нарушений, которые могут стать благоприятным фоном для повторного обострения и дальнейшего прогрессирования заболевания. Такие результаты исследования говорят о перспективности и даже 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 в/в 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).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВСиНММ** – вещества со средней и низкой молекулярной массой
- ИК** – интегральный коэффициент
- КАТ** – каталаза
- МВХЛ** – максимум вспышки хемилюминесценции
- НАДФН** – никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
- ПХЛ** – площадь вспышки хемилюминесценции
- СОД** – супероксиддисмутаза
- ТБК** – тиобарбитуровая кислота
- ТБЧ** – тиобарбитуровое число
- ХВБМ** – хроническая воспалительная болезнь матки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балан, В.Е. Новые возможности терапии хронического эндометрита / В.Е. Балан, В.В. Овчинникова, Е.В. Тихомирова, А.В. Лапина, Е.М. Панина // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 23. – № 3. – С. 37–41.

2. Барышев, М.Г. ЯМР И ЭПР исследование влияния воды с пониженным содержанием дейтерия на показатели прооксидантно-антиоксидантной системы у лабораторных животных / М.Г. Барышев, А.А. Басов, С.Н. Болотин, С.С. Джимаков, Д.В. Кашаев, С.Р. Федосов, В.Ю. Фролов, В.В. Малышко, Р.В. Власов // Экологический вестник научных центров Черноморского экономического сотрудничества. – 2011. – № 3. – С. 16–20.

3. Басов, А.А. Мониторинг и коррекция свободнорадикальных процессов в экспериментальной и клинической практике : монография / А.А. Басов, С.С. Джимаков, Н.И. Быкова. – Краснодар : Изд-во Кубанского гос. ун-та, 2013. – 169 с.

4. Басов, А.А. Изменение антиоксидантного потенциала крови экспериментальных животных при нутриционной коррекции окислительного стресса / А.А. Басов, И.М. Быков // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82. – № 6. – С. 75–81.

5. Басов, А.А. Использование аналогово-цифрового преобразователя в составе системы сбора и обработки информации с хемилюминитестером LT-01 / А.А. Басов, И.И. Павлюченко, А.М. Плаксин, С.Р. Федосов // Вестник новых медицинских технологий. – 2003. – Т. 10. – № 4. – С. 67–68.

6. Басов, А.А. Концентрация дейтерия в пищевых продуктах и влияние воды с модифицированным изотопным составом на показатели свободнорадикального окисления и содержание тяжелых изотопов водорода у экспериментальных животных / А.А. Басов, И.М. Быков, М.Г. Барышев, С.С. Джимаков, М.И. Быков // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83. – № 5. – С. 43–50.

7. Бирючкова, О.А. Лабораторные показатели в диагностике степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза / О.А. Бирючкова, О.П. Виноградова, Г.В. Коршунов, М.А. Атанова, О.В. Лобанова // Национальная ассоциация ученых. – 2015. – Т. 8. – № 3. – С. 9–12.

8. Быков, И.М. Биохимия ротовой и десневой жидкости / И.М. Быков, А.А. Ладутько, Е.Е. Есауленко, И.В. Еричев. – Краснодар, 2008. – 100 с.

9. Быков, И.М. 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.

10. Быков, И.М. Сравнительная антиоксидантная емкость некоторых отечественных и импортных чайных напитков / И.М. Быков, И.И. Павлюченко, И.А. Луговая, А.А. Басов, С.Р. Федосов // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 10. – С. 40.

11. Быков, И.М. Сравнительная оценка антиокислительной активности и содержания прооксидантных факторов у различных групп пищевых продуктов / И.М. Быков, А.А. Басов, М.И. Быков, Р.А. Ханферьян // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83. – № 4. – С. 75–81.

12. Быков, М.И. Сравнительная характеристика изотопного D/H состава и антиоксидантной активности свежесжатых соков из овощей и фруктов, выращенных в различных географических регионах / М.И. Быков, С.С. Джимаков, А.А. Басов, О.М. Арцыбашева, Д.И. Шашков, М.Г. Барышев // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84. – № 4. – С. 89–96.

13. Быков, М.И. Экспериментальное обоснование влияния липофильных продуктов растительного происхождения на показатели липидного обмена у крыс / М.И. Быков, А.А. Басов, Е.Е. Есауленко, А.Н. Курзанов // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84. – № 5. – С. 31–38.

14. Ванько, Л.В. Значение оксидативного стресса в развитии и осложнениях беременности и послеродового периода / Л.В. Ванько,

В.Г. Сафонова, Н.К. Матвеева // *Акушерство и гинекология*. – 2010. – № 2. – С. 7–11.

15. Вережкина, И.В. Колориметрический метод определения SH-групп и SS-связей в белках при помощи 5,5-дитиобис(2-нитробензойной) кислоты / И.В. Вережкина, А.И. Точилкин, Н.А. Попова // В сб.: *Современные методы в биохимии*, под ред. В.Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 223–231.

16. Вересова, А.А. Современные представления о развитии послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений / А.А. Вересова, В.Л. Тютюнник, Н.Е. Кан, А.А. Балущкина // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2013. – Т. 12. – № 4. – С. 30–37.

17. Виноградова, О.П. Совершенствование лабораторной диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза / О.П. Виноградова, Г.П. Гладилин, М.Н. Кузнецова // *Доктор. Ру*. – 2013. – № 1. – С. 9–13.

18. Волошин, Н.А. Профессор А.Г. Яхница и создание лекарственного препарата тиотриазолин / Н.А. Волошин, Е.И. Холодная, Е.В. Артюх, И.Ф. Штанько // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2011. – Т. 24. – № 1. – С. 045–046.

19. Гавриш, С.А. Магнитоинфракрасная лазерная (квантовая) терапия в коррекции иммунометаболических нарушений при хроническом эндометрите / С.А. Гавриш, А.А. Конопля, А.Л. Локтионов, Н.А. Конопля // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 516–523.

20. Городецкая, О.С. Влияние общей магнитотерапии на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему защиты у больных с хроническим эндометритом / О.С. Городецкая, Р. Чандра-Д'Мелло // *Медицинский альманах*. – 2012. – № 5. – С. 87–90.

21. Городецкая, О.С. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система защиты у больных хроническим неспецифическим эндометритом / О.С. Городецкая, Р. Чандра-Д'Мелло // *Современные технологии в медицине*. – 2011. – № 2. – С. 150–151.

22. Гречканев, Г. Тиотриазолин в комплексной терапии сальпингоофорита / Г. Гречканев, Т. Мотовилова, Ю. Гаревская, М. Чурикова, Т. Бойченко, Н. Никишов // Врач. – 2015. – № 1. – С. 54–57.

23. Гречканев, Г.О. Нарушения перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у пациенток с хроническим эндометритом и возможности его коррекции / Г.О. Гречканев, И.В. Пономарева, Т.М. Мотовилова // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2016. – Т. 3. – № 2. – С. 7–8.

24. Гржибовский, А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных / А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 3. – С. 50–58.

25. Гржибовский, А.М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез / А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 11. – С. 48–57.

26. Данусевич, И.Н. Активность процессов перекисного окисления липидов у женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом / И.Н. Данусевич, Н.А. Курашова, Я.Г. Наделяева, А.А. Гейн // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 1. – № 3–2. – С. 16–19.

27. Данусевич, И.Н. Частота встречаемости хронического эндометрита у женщин с различными вариантами репродуктивных нарушений / И.Н. Данусевич // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 4. – С. 18–20.

28. Доценко, О.И. Активность супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах и некоторых тканях мышц в условиях низкочастотной вибрации / О.И. Доценко, В.А. Доценко, А.М. Мищенко // Физика живого. – 2010. – Т. 18. – № 1. – С. 107–113.

29. Зайцев, В.Г. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия /

В.Г. Зайцев, О.В. Островский, В.И. Закревский // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2003. – Т. 66. – № 4. – С. 66–70.

30. Залесская, Г.А. Спектры флуоресценции плазмы крови при ультрафиолетовом облучении *in vivo* / Г.А. Залесская, Т.О. Маслова // Журнал прикладной спектроскопии. – 2010. – Т. 77. – № 4. – С. 618–626.

31. Зенков, Н.К. Старение и воспаление / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньшикова, В.А. Шкурупий // Успехи современной биологии. – 2010. – Т. 130. – № 1. – С. 20–37.

32. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Справочник / В.С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.

33. Карпищенко, А.И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник / А.И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 2002. – 600 с.

34. Кириллова, Н.В. Исследование активности ферментов антиоксидантной защиты у больных с хроническим эндометритом / Н.В. Кириллова, О.М. Спасенкова, А.Г. Платонова, А.Г. Иванов // Естественные и технические науки. – 2017. – № 7. – С. 15–19.

35. Колесникова, Л.И. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями / Л.И. Колесникова, И.Н. Данусевич, Н.А. Курашова, Л.В. Сугурина, Л.А. Гребенкина, М.И. Долгих // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-5. – С. 829–832.

36. Конопля, А.А. Клинико-иммунологическая эффективность включения гепона и цитофлавина в комплексное лечение хронического эндометрита / А.А. Конопля, С.А. Гавриш, А.Л. Локтионов, Н.А. Быстрова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 484.

37. Короленко, Е.А. Оценка методом флуоресцентного зондирования связывающей способности основных транспортных белков плазмы крови при циррозе печени / Е.А. Короленко, Е.В. Королик, А.К. Королик,

В.В. Кирковский // Журнал прикладной спектроскопии. – 2007. – Т. 74. – № 4. – С. 507–511.

38. Костюк, В.А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.И. Ковалева // Вопросы медицинской химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.

39. Краснова, В.М. Изучение влияния экспериментального эндометрита у крыс на перекисное окисление липидов и белков плазмы крови / В.М. Краснова, А.В. Голубева, С.В. Копылова, С.В. Семенникова, А.Б. Строганов // Знание. – 2018. – № 5-2. – С. 14–20.

40. Малахова, М.Я. Эндогенная интоксикация и методы ее верификации / М.Я. Малахова, О.В. Зубаткина, В.В. Слепышева. – СПб. : Изд-во СПбМАПО, 2011. – 87 с.

41. Михайлов, С.С. Биохимические аспекты применения антиоксидантных средств в практике спорта / С.С. Михайлов // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2008. – № 11 (45). – С. 59–64.

42. Немцева, Е.В. Сходство спектральных компонент с индивидуальным временем жизни для триптофановой флуоресценции белков разной сложности / Е.В. Немцева, О.О. Лащук, М.А. Герасимова // Биофизика. – 2016. – Т. 61. – № 2. – С. 231–238.

43. Оболенский, С.В. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии / С.В. Оболенский, М.Я. Малахова, А.Л. Ершов // Вестн. хирургии. – 1991. – № 3. – С. 95–100.

44. Озолия, Л.А. Современный взгляд на этиологию, патогенез, клинику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин (обзор литературы) / Л.А. Озолия, Н.Н. Праведников, Н.Р. Овсепян // Вестник РГМУ. – 2013. – № 2. – С. 47–52.

45. Павлюченко, И.И. Изменение активности ферментов антирадикальной защиты как прогностический критерий развития и

прогрессирования сахарного диабета / И.И. Павлюченко, А.А. Басов, С.В. Орлова, И.М. Быков // *International Journal on Immunorehabilitation*. – 2004. – Т. 6. – № 1. – С. 14–19.

46. Павлюченко, И.И. Интегральные показатели эндогенной интоксикации и окислительного стресса у больных с почечной недостаточностью / И.И. Павлюченко, Ю.В. Дынько, А.А. Басов, С.Р. Федосов // *Нефрология и диализ*. – 2003. – Т. 5. – № S1. – С. 28–32.

47. Павлюченко, И.И. Комплексная оценка состояния системы про-антиоксиданты в различных биологических средах у хирургических больных с гнойно-септическими осложнениями / И.И. Павлюченко, М.И. Быков, С.Р. Федосов, А.А. Басов, И.М. Быков, А.Э. Моргоев, Т.В. Гайворонская // *Успехи современного естествознания*. – 2006. – № 6. – С. 82–83.

48. Павлюченко, И.И. Показатели эндогенной интоксикации и окислительного стресса у больных с сахарным диабетом на фоне декомпенсированного кетоацидоза / И.И. Павлюченко, Ю.В. Дынько, А.А. Басов // *Вестник интенсивной терапии*. – 2004. – № 5. – С. 116–120.

49. Павлюченко, И.И. Способ диагностики эндогенной интоксикации при абдоминальной патологии / И.И. Павлюченко, Ю.В. Дынько, С.Н. Патемин, А.А. Басов, Е.В. Павлюченко // *Вестник интенсивной терапии*. – 1999. – № 5–6. – С. 164–165.

50. Панасенкова, Ю.С. Теоретическое и практическое значение тестирования *in vitro* про-/антиоксидантных свойств некоторых лекарственных препаратов, используемых при лечении ХОБЛ / Ю.С. Панасенкова, И.И. Павлюченко, Е.И. Ременякина, О.С. Охременко, М.О. Макарова // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 12-2. – С. 293–297.

51. Пересада, О.А. Функционально-метаболическое состояние клеток крови при послеродовом эндометрите и возможности медикаментозной коррекции / О.А. Пересада, З.И. Кравчук, Ф. Марзуги, Н.А. Одинцова,

М.Н. Соколовская // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2012. – Т. 23. – № 5. – С. 412–415.

52. Попов, К.А. Динамика активности ферментов антирадикальной защиты и общей антиоксидантной активности при развитии экспериментального ишемически-реперфузионного поражения печени / К.А. Попов, И.М. Быков, Г.А. Ермакова, И.Ю. Цымбалюк // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2018. – Т. 22. – № 2. – С. 171–182.

53. Попов, К.А. Способ оценки резистентности организма к воздействию прооксидантных факторов / К.А. Попов, М.И. Быков, А.А. Басов, И.А. Егорова, Е.Е. Есауленко, Е.А. Алескеенко, С.Р. Федосов, И.А. Севостьянов // Патент на изобретение RU 2629391. МПК G01N 33/49. – Заявл. 10.03.2017; опубл. 29.08.2017. – Бюл. № 25. – 16 с.

54. Прадедова, Е.В. Классификация системы антиоксидантной защиты как основа рациональной организации экспериментального исследования окислительного стресса у растений / Е.В. Прадедова, О.Д. Ишеева, Р.К. Саляев // Физиология растений. – 2011. – Т. 58. – № 2. – С. 177–185.

55. Сидорова, И.С. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция) / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, А.Л. Унанян, Р.С. Власов, Д.В. Карпов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – Т. 4. – № 3. – С. 21–24.

56. Сутурина, Л.В. Антиоксидантный статус женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями / Л.В. Сутурина, И.Н. Данусевич, Н.А. Курашова, Л.И. Колесникова // В книге: Мать и дитя IV региональный научный форум, 2010. – 96 с.

57. Унанян, А. Хронический цервицит и хронический эндометрит: общие аспекты патогенеза и патогенетической терапии / А. Унанян, И.С. Сидорова, С.Э. Аракелов, Л.С. Полонская, Ю.М. Коссович, А.Э. Кадырова, Д.В. Бабурин // Медицинский совет. – 2013. – № 4-2. – С. 88–95.

58. Фролов, В.Ю. Способ получения биологически активной питьевой воды с пониженным содержанием дейтерия / В.Ю. Фролов, М.Г. Барышев, С.Н. Болотин, С.С. Джимаков // Патент на изобретение RU 2438765. МПК В01D 59/40, С01В 4/00, С02F 1/461. – Заявл. 25.05.2010; опубл. 10.01.2012. – Бюл. № 1. – 7 с.

59. Хаятова, З.Б. Окислительный гомеостаз при железодефицитных состояниях у женщин с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов / З.Б. Хаятова, С.Ю. Варвянская, О.Г. Пекарев, Д.Д. Цырендоржиев // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15. – № 2. – С. 243–245.

60. Цымбалюк, И.Ю. Изменения в системе глутатиона при интраоперационной ишемии печени у крыс / И.Ю. Цымбалюк, К.А. Попов, К.И. Мелконян, А.П. Сторожук // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 81.

61. Чурикова, М.С. Коррекция перекисного стресса как важный элемент патогенетического лечения воспалительных заболеваний органов малого таза / М.С. Чурикова, Г.О. Гречканев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 5. – С. 8–11.

62. Adeoye, O. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility / O. Adeoye, J. Olawumi, A. Opeyemi, O. Christiania // JBRA Assist. Reprod. – 2018. – Vol. 22 (1). – P. 61–66.

63. Agarwal, A. Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications / A. Agarwal, S. Gupta, L. Sekhon, R. Shah // Antioxid. Redox Signal. – 2008. – Vol. 10 (8). – P. 1375–1403.

64. Agarwal, A. Role of oxidative stress in female reproduction / A. Agarwal, S. Gupta, R.K. Sharma // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2005. – Vol. 14 (3). – P. 28.

65. Agarwal, A. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review / A. Agarwal, A. Aponte-Mellado, B.J. Premkumar, A. Shaman, S. Gupta // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 49.

66. Agrawal, A. Oxidative protein modification alters proteostasis under acute hypobaric hypoxia in skeletal muscles: a comprehensive in vivo study / A. Agrawal, R. Rathor, G. Suryakumar // *Cell Stress Chaperones.* – 2017. – Vol. 22 (3). – P. 429–443.

67. Ahmad, P. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and Signaling in Plants / P. Ahmad, M. Sarwat, S. Sharma // *J. Plant Biol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 167–173.

68. Al-Gubory, K.H. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes / K.H. Al-Gubory, P.A. Fowler, C. Garrel // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2010. – 42 (10). – P. 1634–1650.

69. Basov, A.A. Changing the parameters of prooxidant-antioxidant system in blood and oral fluid of patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus / A.A. Basov, V.A. Akopova, I.M. Bykov // *International Journal on Immunorehabilitation.* – 2013. – Vol. 15 (2). – P. 84–86.

70. Basov, A.A. The effect of consumption of water with modified isotope content on the parameters of free radical oxidation in vivo / A.A. Basov, M.G. Baryshev, S.S. Dzhimak, I.M. Bykov, R.I. Sepiashvili, I.I. Pavlyuchenko // *Fiziologichnyi zhurnal.* – 2013. – Vol. 59 (6). – P. 49–56.

71. Behrman, H.R. Oxidative stress and the ovary / H.R. Behrman, P.H. Kodaman, S.L. Preston, S. Gao // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2001. – Vol. 8. – P. S40–S42.

72. Bykov, I.M. Characterization of the metabolic disorders in rats with alloxan-induced diabetes and chronic alcoholic intoxication / I.M. Bykov, K.A. Popov, H.P. Berberidy, I.Yu. Tsymbalyuk, G.A. Ermakova, I.I. Pavlyuchenko, P.G. Storozhuk, V.G. Ovsyannikov // *Medical News of North Caucasus.* – 2018. – Vol. 13 (3). – P. 511–515.

73. Bykov, M.I. Change of parameters in prooxidant-antioxidant bile system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts / M.I. Bykov, A.A. Basov // *Medical news of North Caucasus*. – 2015. – Vol. 10 (2). – P. 131–135.

74. Chih-Ko Yeh. Current Development of Saliva/Oral fluid-based Diagnostics / Chih-Ko Yeh, N.J. Christodoulides, P.N. Floriano, C.S. Miller, J.L. Ebersole, S.E. Weigum, J. McDevitt, S.W. Redding // *Tex. Dent. J.* – 2010. – Vol. 127 (7). – P. 651–661.

75. Cho, Y.J. Bisphenol A modulates inflammation and proliferation pathway in human endometrial stromal cells by inducing oxidative stress / Y.J. Cho, S.B. Park, J.W. Park, S.R. Oh, M. Han // *Reprod. Toxicol.* – 2018. – Vol. 81. – P. 41–49.

76. Crossman, S.H. The challenge of pelvic inflammatory disease / S.H. Crossman // *Am. Fam. Physician*. – 2006. – Vol. 73 (5). – P. 859–64.

77. DiMarco, T. Current analytical methods for the detection of dityrosine, a biomarker of oxidative stress, in biological samples / T. DiMarco, C. Giulivi // *Mass. Spectrom. Rev.* – 2007. – Vol. 26 (1). – P. 108–120.

78. Donnez, J. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis / J. Donnez, M.M. Binda, O. Donnez, M.M. Dolmans // *Fertil Steril*. – 2016. – Vol. 106 (5). – P. 1011–1017.

79. Dzhimak, S.S. Content of deuterium in biological fluids and organs: influence of deuterium depleted water on d/h gradient and the process of adaptation / S.S. Dzhimak, M.G. Baryshev, A.A. Basov // *Doklady Biochemistry and Biophysics*. – 2015. – Vol. 465 (1). – P. 370–373.

80. Dzhimak, S.S. Correction of metabolic processes in rats during chronic endotoxycosis using isotope (D/H) exchange reactions / S.S. Dzhimak, O.M. Arcybasheva, M.G. Baryshev, A.A. Basov, I.M. Bikov, L.V. Fedulova, A.S. Didikin, G.N. Naumov // *Biology Bulletin*. – 2015. – Vol. 42 (5). – P. 440–448.

81. Dzhimak, S.S. Influence of deuterium depleted water on freeze-dried tissue isotopic composition and morphofunctional body performance in rats of

different generations / S.S. Dzhimak, M.G. Barishev, A.A. Basov, A.A. Timakov // *Biophysics*. – 2014. – Vol. 59 (4). – P. 614–619.

82. Espinosa-Diez, C. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress / C. Espinosa-Diez, V. Miguel, D. Mennerich, T. Kietzmann, P. Sánchez-Pérez, S. Cadenas, S. Lamas // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 183–197.

83. Fait, V. Hyperemesis gravidarum is associated with oxidative stress / V. Fait, S. Sela, E. Ophir, S. Khoury, J. Nissimov, M. Tkach, Y. Hirsh, S. Khotaba, L. Tarasova, M. Oettinger // *Am. J. Perinatol.* – 2002. – Vol. 19. – P. 93–98.

84. Hamad, A.W.R. Role of Oxidative Stress and Chlamydia trachomatis in Infertile Women with Anti-Zona Pellucida Autoantibodies / A.W.R. Hamad, H.I. Al-Daghistani, M. Khadra, E.A. Alethawi // *Biochem. Pharmacol. (Los Angel)*. – 2018. – Vol. 7 (2). – P. 249.

85. Holthe, M.R. Leukocyte adhesion molecules and reactive oxygen species in preeclampsia / M.R. Holthe, A.C. Staff, L.N. Berge, T. Lyberg // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 103. – P. 913–922.

86. Ingerslev, K. The potential role of infectious agents and pelvic inflammatory disease in ovarian carcinogenesis / K. Ingerslev, E. Hogdall, T.H. Schnack, W. Skovrider-Ruminski, C. Hogdall, J. Blaakaer // *Infectious Agents and Cancer*. – 2017. – Vol. 12. – P. 25.

87. Jaiyeoba, O. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory disease / O. Jaiyeoba, G. Lazenby, D.E. Soper // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2011. – 9 (1). – P. 61–70.

88. Jóźwik, M. Antioxidant defence of red blood cells and plasma in stored human blood / M. Jóźwik, M. Jóźwik, M. Jóźwik, M. Szczypka, J. Gajewska, T. Laskowska-Klita // *Clin. Chim. Acta.* – 1997. – Vol. 267 (2). – P. 129–142.

89. Kitaya, K. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications / K. Kitaya, H. Matsubayashi, K. Yamaguchi, R. Nishiyama, Y. Takaya, T. Ishikawa, T. Yasuo, H. Yamada // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 75 (1). – P. 13–22.

90. Kitaya, K. Endometritis: new time, new concepts / K. Kitaya, T. Takeuchi, S. Mizuta, H. Matsubayashi, T. Ishikawa // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110 (3). – P. 344–350.

91. Kolesnichenko, L.S. Influence of changes in glutathione concentration on body temperature and tolerance to cerebral ischemia / L.S. Kolesnichenko, V.I. Kulinsky, G.V. Sotnikova, V.Yu. Kovtun // *Biochemistry (Moscow)*. – 2003. – T. 68. – № 5. – С. 534–540.

92. Kravtsov, A.A. Effect of drinking ration with reduced deuterium content on brain tissue prooxidant-antioxidant balance in rats with acute hypoxia model / A.A. Kravtsov, S.V. Kozin, E.R. Vasilevskaya, A.A. Elkina, L.V. Fedulova, K.A. Popov, V.V. Malyshko, A.V. Moiseev, D.I. Shashkov, M.G. Baryshev // *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*. – 2018. – Vol. 8 (2). – P. 42–51.

93. Kuznetsova, I.M. Reevaluation of ANS Binding to Human and Bovine Serum Albumins: Key Role of Equilibrium Microdialysis in Ligand – Receptor Binding Characterization / I.M. Kuznetsova, A.I. Sulatskaya, O.I. Povarova, K.K. Turoverov // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7 (7). – P. e40845.

94. Lankin, V.Z. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research / V.Z. Lankin, A.K. Tikhaze // *Curr. Aging Sci.* – 2017. – Vol. 10 (1). – P. 18–25.

95. Levonen, A.L. Redox regulation of antioxidants, autophagy, and the response to stress: implications for electrophile therapeutics / A.L. Levonen, B.G. Hill, E. Kansanen, J. Zhang, V.M. Darley-Usmar // *Free Radic. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 71. – P. 196–207.

96. Lisicin, A.B. Influence of deuterium depleted water on the organism of laboratory animals in various functional conditions of nonspecific protective systems / A.B. Lisicin, A.S. Didikin, L.V. Fedulova, I.M. Chernuha, M.G. Barishev, E.E. Tekutskaya, S.S. Dzhimak, A.A. Basov, E.V. Barisheva, I.M. Bikov, A.A. Timakov // *Biophysics*. – 2014. – Vol. 59 (4). – P. 620–627.

97. Little, R.E. Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature / R.E. Little, B.C. Gladen // *Reprod. Toxicol.* – 1999. – Vol. 13. – P. 347–352.

98. Marie, D.B. Oxidative Stress in Patients with Chronic Inflammatory Diseases in a Tertiary Health Care Setting in Africa / D.B. Marie, G. Ateba, K.D. Felicite, K.L. Fernando, A.M. Chia, L.N. Henry // *J. Autoimmune Disord.* – 2017. – Vol. 3 (4). – P. 47.

99. Myatt, L. Oxidative stress in the placenta / L. Myatt, X. Cui // *Histochem. Cell. Biol.* – 2004. – Vol. 122. – P. 369–382.

100. Nam, Y. Salivary biomarkers of inflammation and oxidative stress in healthy adults / Y. Nam, Y.Y. Kim, J.Y. Chang, H.S. Kho // *Arch. Oral Biol.* – 2018. – Vol. 97. – P. 215–222.

101. Ness, R.B. Possible Role of Ovarian Epithelial Inflammation in Ovarian Cancer / R.B. Ness, C. Cottreau // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* – 1999. – Vol. 91 (17). – P. 1459–1467.

102. Nsonwu-Anyanwu, A.C. Chlamydial infection, plasma peroxidation and obesity in tubal infertility / A.C. Nsonwu-Anyanwu, M.A. Charles-Davies, A.A. Oni, V.O. Taiwo, F.A. Bello // *Ann. Ib. Postgrad. Med.* – 2011. – Vol. 9 (2). – P. 83–88.

103. Ogunro, P.S. The influence of storage period on the antioxidants level of red blood cells and the plasma before transfusion / P.S. Ogunro, T.O. Ogungbamigbe, M.A. Muhibi // *Afr. J. Med. Med. Sci.* – 2010. – Vol. 39 (2). – P. 99–104.

104. Panisello-Roselló, A. Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH2) in Rat Fatty Liver Cold Ischemia Injury / A. Panisello-Roselló, N. Alva, M. Flores, A. Lopez, C. Castro Benítez, E. Folch-Puy, A. Rolo, C. Palmeira, R. Adam, T. Carbonell, J. Roselló-Catafau // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19 (9). – P. E2479.

105. Pavon, N. On the Oxidative Damage by Cadmium on Kidney Mitochondrial Functions / N. Pavon, M. Buelna-Chontal, A. Macias-Lopez,

F. Correa, C. Uribe-Alvarez, L. Hernández-Esquivel, E. Chavez // *Biochem. Cell Biol* – 2018. – doi: 10.1139/bcb-2018-0196.

106. Pham-Huy, L.A. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health / L.A. Pham-Huy, H. He, C. Pham-Huy // *J. Biomed. Sci.* – 2008. – Vol. 4. – P. 89–96.

107. Popov, K.A. Changes in state of the thiol linkages of an antioxidant system during ischemia and reperfusion, against a background of vascular exclusion in the rat liver / K.A. Popov, I.M. Bykov, I.Yu. Tsymbalyuk, M.I. Bykov, A.N. Sidorenko, P.G. Storozhuk, V.G. Ovsyannikov, I.I. Pavlyuchenko // *Medical News of North Caucasus.* – 2018. – Vol. 13 (3). – P. 525–529.

108. Radi, R. Foreword to the Free Radical Biology and Medicine Special Issue on «Current fluorescence and chemiluminescence approaches in free radical and redox biology» / R. Radi, A. Denicola, B. Morgan, J. Zielonka // *Free Radic. Biol. Med.* – 2018. – Vol. 128. – P. 1–2.

109. Ruder, E.H. Impact of oxidative stress on female fertility / E.H. Ruder, T.J. Hartman, M.B. Goldman // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 21. – P. 219–222.

110. Russell, M.W. Tolerance and protection against infection in the genital tract / M.W. Russell, J. Mestecky // *Immunological investigations.* – 2010. – Vol. 39 (4–5). – P. 500–525.

111. Sen, U. Cardioprotective role of sodium thiosulfate on chronic heart failure by modulating endogenous H₂S generation / U. Sen, T.P. Vacek, W.M. Hughes, M. Kumar, K.S. Moshal, N. Tyagi, N. Metreveli, M.R. Hayden, S.C. Tyagi // *Pharmacology.* – 2008. – Vol. 82. – P. 201–213.

112. Shivavedi, N. Ascorbic acid therapy: A potential strategy against comorbid depression-like behavior in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats / N. Shivavedi, G.N.V. Charan Tej, K. Neogi, P.K. Nayak // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 2 (109). – P. 351–359.

113. Shkolnik K. Reactive oxygen species are indispensable in ovulation / K. Shkolnik, A. Tadmor, S. Ben-Dor, N. Nevo, D. Galiani, N. Dekel // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108. – P. 1462–1467.

114. Sies, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine / H. Sies // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 4. – P. 180–183.

115. Silveira, A.S. Oxidative stress effects in the uterus, placenta and fetus of pregnant rats submitted to acute and chronic stress / A.S. Silveira, R.D. Aydos, R.T. Ramalho, I.S. Silva, R.A. Caldas, A.T.D. Santos Neto, C.T. Rodrigues // *Acta Cir. Bras.* – 2018. – Vol. 33 (9). – P. 806–815.

116. Soper, D.E. Pelvic inflammatory disease / D.E. Soper // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 116. – P. 419–428.

117. Sugino, N. Roles of reactive oxygen species in the corpus luteum / N. Sugino // *Anim. Sci. J.* – 2006. – Vol. 77. – P. 556–565.

118. Teng-Kai, Yang. Risk of Endometrial Cancer in Women With Pelvic Inflammatory Disease / Teng-Kai Yang, Chi-Jung Chung, Shiu-Dong Chung, Chih-Hsin Muo, Chao-Hsiang Chang, Chao-Yuan Huang // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94 (34). – P. e1278.

119. Terzić, M. Pelvic inflammatory disease: contemporary diagnostic and therapeutic approach / M. Terzić, D. Kocijancić // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2010. – Vol. 138 (9–10). – P. 658–663.

120. Ursini, F. Redox homeostasis: The Golden Mean of healthy living / F. Ursini, M. Maiorino, H.J. Forman // *Redox Biol.* – 2016. – Vol. 8. – P. 205–215.

121. Vasconcellos, L.R. Protein aggregation as a cellular response to oxidative stress induced by heme and iron / L.R. Vasconcellos, F.F. Dutra, M.S. Siqueira, H.A. Paula-Neto, J. Dahan, E. Kiarely, L.A. Carneiro, M.T. Bozza, L.H. Travassos // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2016. – Vol. 113 (47). – P. E7474–E7482.

122. Wei, A. Ozone therapy ameliorates inflammation and endometrial injury in rats with pelvic inflammatory disease / A. Wei, H. Feng, X.M. Jia,

H. Tang, Y.Y. Liao, B.R. Li // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 107. – P. 1418–1425.

123. Wiesenfeld, H.C. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease / H.C. Wiesenfeld, S.L. Hillier, M.A. Krohn, A.J. Amortegui, R.P. Heine, D.V. Landers, R.L. Sweet // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 100. – P. 456–463.

124. Yılmaz, N. Ginger (*zingiber officinale*) might improve female fertility: A rat model / N. Yılmaz, B. Seven, H. Timur, A. Yorgancı, H.A. İnal, M.N. Kalem, Z. Kalem, Ö. Han, B. Bilezikçi // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2018. – Vol. 81 (10). – P. 905–911.

125. Yu, X. Hexavalent chromium induces oxidative stress and mitochondria-mediated apoptosis in isolated skin fibroblasts of Indo-Pacific humpback dolphin / X. Yu, R.Q. Yu, D. Gui, X. Zhang, F. Zhan, X. Sun, Y. Wu // *Aquat. Toxicol.* – 2018. – Vol. 203. – P. 179–186.

ПРИЛОЖЕНИЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2629391

СПОСОБ ОЦЕНКИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА
К ВОЗДЕЙСТВИЮ ПРООКСИДАНТНЫХ ФАКТОРОВ

Патентообладатели: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (RU), Попов Константин Андреевич (RU), Быков Илья Михайлович (RU), Басов Александр Александрович (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2017108048

Приоритет изобретения 10 марта 2017 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 29 августа 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 10 марта 2037 г.



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивлиев

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научно-исследовательской работе
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

А.Н. Редько
"2" марта 2018 г.



АКТ

об использовании предложения в научном процессе

1. Наименование предложения: методические рекомендации, посвященные способам оценки резистентности организма к воздействию прооксидантных факторов.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Изменения метаболических показателей крови и ротовой жидкости у женщин на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза и пути их коррекции".
3. Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии И.А. Егорова.
4. Дата использования предложения: с марта 2018 года.
5. Эффективность внедрения:
Предложенные диссертантом методические рекомендации позволяют объективно оценивать выраженность нарушения окислительного гомеостаза и степень тяжести патологического процесса, в том числе у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза

Зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией



Н.В. Колесникова

Автор предложения



И.А. Егорова

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной и воспитательной работе
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Г.В. Гайворонская
" 2 " 2018 г.



АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

1. Наименование предложения: схема антиоксидантной коррекции хронических воспалительных заболеваний органов малого таза с использованием тиосульфата натрия и витаминов А и Е.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Изменения метаболических показателей крови и ротовой жидкости у женщин на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза и пути их коррекции".
3. Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии И.А. Егорова.
4. Дата использования предложения: с марта 2018 года.
5. Эффективность внедрения:
Введение в схему метаболической коррекции средств антиоксидантной направленности (тиосульфат натрия, витамины А и Е) способствует ускорению нормализации дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы и снижению уровня эндогенной интоксикации у больных хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза в стадии обострения.

Зав. кафедрой акушерства, гинекологии
и перинатологии

И.И. Куценко

Автор предложения

И.Е. Егорова



УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач Клиники ФГБОУ ВО
 КубГМУ Минздрава России
 В.А. Крутова



20 19

АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения: способ оценки резистентности организма к воздействию прооксидантных факторов.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Изменения метаболических показателей крови и ротовой жидкости у женщин на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза и пути их коррекции".
3. Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии И.А. Егорова.
4. Дата использования предложения: с декабря 2017 года.
5. Эффективность внедрения:
Предложенный диссертантом способ позволяет объективно оценивать выраженность нарушения окислительного гомеостаза и степень тяжести патологического процесса, в том числе у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза.

Автор предложения

И.А. Егорова

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач Клиники ФГБОУ ВО
КубГМУ Минздрава России
В.А. Крутова
20 19



АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения: схема антиоксидантной коррекции хронических воспалительных заболеваний органов малого таза с использованием тиосульфата натрия и витаминов А и Е.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: схема антиоксидантной коррекции хронических воспалительных заболеваний органов малого таза с использованием тиосульфата натрия и витаминов А и Е.
3. Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии И.А. Егорова.
4. Дата использования предложения: с февраля 2018 года.
5. Эффективность внедрения:
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.

Автор предложения



И.А. Егорова