

УДК

UDC

ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО
ОКИСЛЕНИЯ
ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ
ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ
ВНУТРЕННИМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ
Куценко Ирина Игоревна

Кубанская государственная медицинская
академия,
кафедра акушерства и гинекологии
педиатрического и стоматологического
факультетов
Краевой Перинатальный центр,
г. Краснодар, Россия

Kuban Medical

*Kraevoy Perinatalniy Centre
Krasnodar, Russia*

Ключевые слова:

Keywords:

ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ВНУТРЕННИМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

И.И. Куценко

*Кубанская государственная медицинская академия, кафедра
акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического
факультетов Краевой Перинатальный центр,
г. Краснодар*

Введение

В структуре гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста удельный вес внутреннего эндометриоза (ВЭ) составляет от 7 до 50 %. Большинство авторов отмечают недостаточность комплексных клинико-диагностических исследований для всесторонней оценки тяжести этого заболевания, прогнозирования его течения, выбора рациональной тактики ведения и лечения больных [1, 3, 4]. В связи с этим наибольшую актуальность и информативность приобретают методы позволяющие интегрально оценить состояние клеточных и метаболических процессов в сыворотке крови [3, 5].

Целью настоящей работы являлось исследование состояния свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантной системы в сыворотке крови у больных с различной степенью активности внутреннего эндометриоза.

Материалы

Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и состояние антиоксидантной системы определяли в сыворотке крови у 50 практически здоровых женщин репродуктивного возраста и 110 женщин с внутренним генитальным эндометриозом. Эндометриоз был

диагностирован клинически с использованием дополнительных методов обследования: ультразвукового исследования, цервикогистеросальпингографии, гистероскопии с отдельным выскабливанием матки и определением морфо-функциональной активности в соскобах эндометрия [4]. Средний возраст больных составил $36,8 \pm 5,69$ лет.

1-ю подгруппу составили 35 больных, у которых гистологический анализ соскобов эндометрия свидетельствовал о наличии морфо-функционально неактивного процесса. Активных жалоб данные больные не предъявляли.

2-ю подгруппу составили 34 больных с морфо-функционально активным эндометриозом, у которых имелись начальные формы заболевания (I, иногда II степень распространения). Основными предъявляемыми жалобами были бесплодие, увеличение менструальной кровопотери, предменструальные мажущие кровянистые выделения из половых путей, ноющие боли внизу живота.

3-ю подгруппу составили 30 больных с запущенными морфо-функционально активными формами внутреннего эндометриоза II-III степени распространения. Клинически у этих больных наблюдалось быстрое прогрессирование заболевания (1-3 года), нарушение менструальной функции по типу гиперполименореи или менометроррагии, прогрессирующей альгодисменореи, бесплодие, наличие сопутствующего эндометриоза других локализаций, выраженное изменение размеров, формы и экоструктуры матки в динамике менструального цикла, нарушение функции соседних органов.

Об интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию первичных и вторичных продуктов окисления свободных жирных кислот - диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [5]. Общую антиоксидантную активность сыворотки

крови оценивали по величине свето-суммы спонтанной (СХСС) и индуцированной хемилюминисценции - амплитуде вспышке (ИХАВ) и свето-сумме (ИХСС) [2]. О степени антиоксидантной защиты судили по концентрации α -токоферола [2] и активности супероксиддисмутазы (СОД) [6] в сыворотке крови.

Женщины с неактивным ВЭ (1-я подгруппа) обследовались однократно, так как гормональная терапия им не проводилась. Больные с активными формами ВЭ (2-я и 3-я подгруппы) обследовались до и после 6 месячной гормональной терапии гестагенами, антигонадотропинами или агонистами гонадотропин релизинг гормонов, которая назначалась им в соответствие со степенью активности заболевания [4]. В связи с колебаниями активности процессов ПОЛ и состояния антиоксидантной системы (АОС) в сыворотке крови женщин в динамике менструального цикла исследования выполнялись на 20-24 его день цикла.

Достоверность различий оценивалась с помощью вычисления параметрического критерия Стьюдента (t -распределение). При сравнении выраженности отклонения исследуемых показателей в клинических группах применяли метод квантования. В качестве базисной величины для квантования использовали численное значение t -критерия соответствующих рядов по отношению к контролю. Индекс отклонения по группе однородных показателей рассчитывался как отношение суммы соответствующих значений t -критерия (без учета знака) на их число показателей.

Результаты

Анализ полученных данных в группе женщин с неактивными формами ВЭ (1-я подгруппа) показал, что величина СХСС крови и содержание α -токоферола в сыворотке крови достоверно не превышали соответствующие величины в контрольной группе (таб.1). Более высокими

оказались параметры индуцированной хемилюминесценции: ее светосумма и амплитуда вспышки превышали аналогичные физиологические показатели в контроле, соответственно, на 33,8% и 18,1% ($p < 0,05$), достоверно выше было содержание первичных продуктов ПОЛ (на 22,3%) и угнетение ферментативного звена АОС - снижение активности СОД на 31,1%. Средний коэффициент отклонения показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты относительно контроля в этой подгруппе составил 2,2.

Таблица 1 - Исходные (до лечения) показатели свободно радикальных процессов и антиоксидантной системы в сыворотке крови по клиническим группам ($M \pm m$).

Тесты	Контроль	Подгруппы основной группы				Достоверность, <i>t</i>	
		Не активный ВЭ	Активный ВЭ				
			1-я	2-я	3-я		Среднее
		n = 50	n = 35	n = 34	n = 30		n = 64
		1	2	3	4		5
СХСС (квант/мин·10 ⁶)	4,20 ±0,22	4,94 ±0,25	6,12 ±0,31	7,12 ±0,36	6,59 ±0,52	1:2=2,2 1:4=6,9 2:4=5,0 1:5=4,2 1:3=5,1 2:3=3,0 3:4=2,1 2:5=2,9	
ИХСС (квант/мин·10 ⁶)	8,52 ±0,53	11,4 ±0,57	15,7 ±0,59	17,4 ±0,74	16,50 ±0,98	1:2=3,7 1:4=10 2:4=6,4 1:5=7,2 1:3=9,1 2:3=5,2 3:4=1,8 2:5=4,5	
ИХАВ (квант/мин·10 ⁶)	3,71 ±0,21	4,38 ±0,25	5,76 ±0,41	6,12 ±0,51	5,93 ±0,72	1:2=2,1 1:4=4,4 2:4=3,1 1:5=3,0 1:3=4,5 2:3=2,9 3:4=0,6 2:5=2,0	
ДК (мкмоль/л)	4,76 ±0,22	5,82 ±0,35	7,68 ±0,41	9,54 ±0,46	8,55 ±0,62	1:2=2,6 1:4=9,4 2:4=6,4 1:5=5,8 1:3=6,3 2:3=3,5 3:4=3,0 2:5=3,8	
МДА (мкмоль/л)	5,72 ±0,38	6,64 ±0,45	8,7 ±0,51	10,1 ±0,67	9,38 ±0,84	1:2=1,6 1:4=5,7 2:4=4,3 1:5=4,0 1:3=4,7 2:3=3,1 3:4=1,6 2:5=2,9	
СОД (ед/мг белка)	13,2 ±0,81	11,0 ±0,73	9,10 ±0,52	7,11 ±0,48	8,17 ±0,79	1:2=2,0 1:4=6,5 2:4=4,5 1:5=4,4 1:3=4,3 2:3=2,1 3:4=2,8 2:5=2,6	
α-токоферол (мкг/мл)	21,8 ±1,12	19,6 ±0,84	17,1 ±0,85	16,5 ±0,91	16,8 ±1,12	1:2=1,6 1:4=3,7 2:4=2,5 1:5=3,1 1:3=3,3 2:3=2,1 3:4=0,5 2:5=2,0	
Коэффициенты отклонения		2,2	5,3	6,6	4,52		

$t \geq 2$ соответствует достоверности $p < 0,05$

До лечения в сыворотке крови у женщин с активными формами ВЭ (2-я и 3-я подгруппы) были выявлены выраженные изменения показателей спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, содержания МДА, ДК, α -токоферола и активности СОД, которые достоверно различались с соответствующими физиологическими показателями в контрольной группе и в группе больных с неактивными формами ВЭ (1-я подгруппа). При сравнении исследованных показателей во 2-й и 3-й подгруппах, в которых больные имели разную степень распространения активных форм ВЭ достоверно различались только значения ДК ($7,68 \pm 0,41$ мкмоль/л против $9,54 \pm 0,46$ мкмоль/л, $p < 0,05$), СОД ($9,10 \pm 0,52$ ед/мг против $7,11 \pm 0,78$ ед/мг, $p < 0,05$) и спонтанной хемилюминесценции ($6,12 \pm 0,31$ квант/мин $\times 10^6$ против $7,12 \pm 0,36$ квант/мин $\times 10^6$, $p < 0,05$).

У больных с распространенными формами активного ВЭ (3-я подгруппа) спонтанная хемилюминесценция была на 16,3% выше, чем в группе женщин с менее распространенными формами активного ВЭ (2-я подгруппа). В то же время повышение светосуммы и величины вспышки инициированной хемилюминесценции в этих условиях происходило существенно в меньшей степени - на 7,1% и 6,3% соответственно. Очевидно, у больных с активными формами ВЭ величина спонтанной хемилюминесценции является отражением состояния обменных процессов и инициация не получала соответствующего значительного увеличения. Можно полагать, что это обусловлено длительностью заболевания, когда в организме развивается определенная резистентность к воздействию патологических метаболитов в результате возникновения компенсаторных реакций.

Таблица 2 - Средние показатели свободно радикальных процессов и антиоксидантной системы в сыворотке крови у больных с активными формами внутреннего эндометриоза (2-я и 3-я подгруппы) до и после лечения.

Тесты	Контроль	Больные с активным ВЭ			Достоверность, <i>t</i>
		До лечения	После лечения	Процент изменения	
	n = 50	n = 35	n = 34		
	1	2	3		
СХСС (квант/мин·10 ⁶)	4,20 ±0,22	6,59 ±0,52	6,16 ±0,41	6,5%	1:2=4,2 2:3=0,6 1:3=4,2
ИХСС (квант/мин·10 ⁶)	8,52 ±0,51	16,50 ±0,98	14,8 ±0,87	10,3%	1:2=7,2 2:3=1,3 1:3=6,2
ИХАВ (квант/мин·10 ⁶)	3,91 ±0,21	5,93 ±0,72	5,16 ±0,31	13,0%	1:2=2,7 2:3=1,0 1:3=3,3
ДК (мкмоль/л)	4,76 ±0,22	8,55 ±0,62	7,72 ±0,53	9,7%	1:2=5,8 2:3=1,0 1:3=5,2
МДА (мкмоль/л)	5,72 ±0,38	9,38 ±0,84	8,84 ±0,82	5,7%	1:2=4,0 2:3=0,5 1:3=3,5
СОД (ед/мг белка)	13,2 ±0,81	8,17 ±0,79	9,87 ±1,16	-20,8%	1:2=4,4 2:3=1,2 1:3=2,4
α-токоферол (мкг/мл)	21,8 ±1,12	16,8 ±1,12	19,3 ±1,13	-14,8%	1:2=3,1 2:3=1,6 1:3=1,6
Коэффициент отклонения		4,50	3,76		

$t \geq 2$ соответствует достоверности $p < 0,05$

Значительное нарастание в крови больных с активным ВЭ промежуточных метаболитов пероксидации, очевидно, в определенной мере отражает модификацию клеточных мембран в данных условиях. По-видимому, такие последствия обусловлены несостоятельностью антиоксидантной системы. Действительно, уровень α-токоферола у женщин 3-й подгруппы был на 24,3% ($p < 0,01$), а активность СОД на 46,1% ($p < 0,01$) ниже контрольных данных.

Средний коэффициент отклонения показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты относительно контроля во 2-й и 3-й подгруппах составил 5,3 и 6,6 соответственно.

Сравнение средних показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в группах больных с активными формами ВЭ (2-я и 3-я подгруппы) относительно контроля и группы больных с неактивным процессом (1-я подгруппа) показало их достоверное различие по всем исследованным значениям, причем коэффициент отклонения исследованных показателей у больных с активными формами ВЭ составил 4,52.

Средние показатели свободно радикальных процессов и антиоксидантной системы в сыворотке крови у больных с активными формами ВЭ (2-я и 3-я подгруппы), которые рассматривались как одна группа до и после лечения представлены в табл.2. Так, если до лечения светосумма спонтанной хемилюминесценции у них достигала $6,59 \pm 0,52$ квант/мин $\times 10^6$, а индуцированной - $16,5 \pm 0,98$ квант/мин $\times 10^6$ при амплитуде вспышки последней $5,93 \pm 0,72$ квант/мин $\times 10^6$, то после лечения эти величины снижались незначительно - на 6,5%, 10,3% и 13,0%, ($p > 0,05$) соответственно. Следует отметить, что средние значения этих параметров после лечения по-прежнему достоверно превышали контрольные величины: показатели светосуммы и амплитуды вспышки инициированной хемилюминесценции, а также светосумма спонтанной хемилюминесценции были равны $14,8 \pm 0,87$, $6,16 \pm 0,41$ и $5,16 \pm 0,31$ квант/мин $\times 10^6$ против $8,52 \pm 0,51$, $3,91 \pm 0,21$ и $4,20 \pm 0,22$ квант/мин $\times 10^6$ в контроле.

Что касается МДА и ДК, то их содержание в крови женщин с активным ВЭ было значительно увеличено как до лечения, так и после лечения. Оба эти показателя после лечения отличались от контрольных

величин более чем в 1,5 раза ($p < 0,05$). Исходно, до лечения концентрация МДА и ДК в крови соответственно составляли $9,38 \pm 0,84$ мкмоль/л и $8,55 \pm 0,62$ мкмоль, в то время как в контроле эти показатели были равны $5,72 \pm 0,38$ мкмоль/л и $4,76 \pm 0,22$ мкмоль/л, соответственно. После лечения наблюдалось незначительное снижение в крови уровня МДА (на 5,7%, $p > 0,01$) и ДК (на 9,7%, $p > 0,01$).

Высокая активность процессов свободнорадикального окисления по-видимому, отчасти была обусловлена несостоятельностью антиоксидантной системы. В результате проведенных нами исследований у всех больных с ВЭ было установлено снижение обоих уровней антиоксидантной защиты, как неферментативного, так и ферментативного. Действительно, исходно у больных с активными формами ВЭ уровень α -токоферола в крови был на 22,9% ($p < 0,01$), а активность СОД на 38,1% ($p < 0,01$) ниже контрольных данных. После лечения, несмотря на прием антиоксидантных препаратов и рост показателей на 20,8% ($p > 0,05$) и 14,9% ($p > 0,05$) соответственно сохранялась недостаточность антиоксидантной системы: содержание α -токоферола после лечения достоверно не отличалось от контроля ($19,3 \pm 1,13$ мкг/мл против $21,8 \pm 1,12$ мкг/мл, $p > 0,05$), а активность СОД оставалась достоверно сниженной ($9,87 \pm 1,16$ ед/мг против $13,2 \pm 0,81$ ед/мг, $p < 0,05$). В целом, у больных с активными формами ВЭ отмечалось снижение коэффициента отклонения показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты с 4,50 до лечения до 3,76 - после лечения.

Между концентрацией промежуточных продуктов ПОЛ и показателями антиоксидантной системы обнаружена обратная коррелятивная связь в парах: МДА- α -токоферол коэффициент корреляции - $r = -0,76$; МДА-СОД - $r = -0,71$; диеновые конъюгаты- α -токоферол - $r = -0,82$; диеновые конъюгаты-СОД - $r = -0,85$. Эти данные свидетельствуют о выраженной взаимозависимости между степенью увеличения ПОЛ и

снижением активности антиоксидантных систем. Приведенные данные свидетельствуют о достаточно значимой обратнопропорциональной зависимости между уровнем в крови α -токоферола и спонтанной хемилюминесценцией, а также содержанием ДК ($r = - 0,71$ и $r = - 0,79$). Такая же зависимость обнаружена между активностью СОД и соответствующими параметрами, отражающими степень изменения ПОЛ ($r = - 0,75$ и $r = - 0,84$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения в реакциях перекисления липидов у женщин с активными формами ВЭ включают не только модификацию начальных (ДК), в известной степени обратимых стадий, этого процесса, но и повышенное образование вторичных продуктов (МДА), усиливающих деструктивные воздействия, прежде всего, на мембранные структуры клеток. При тяжелом течении заболевания первичные и вторичные продукты ПОЛ накапливались в возрастающих концентрациях, что сопровождалось истощением резервов антиоксидантной системы. Выраженные изменения процессов свободнорадикального окисления липидов у женщин с ВЭ могли быть вызваны различными причинами. Среди них нарушение гормонального статуса, усиленное образованием активных форм кислорода в результате реализации в этих условиях оксигеназного пути его утилизации на фоне истощения антиоксидантной системы защиты. Этими причинами можно объяснить тот факт, что гормональное лечение, проводимое больным с активными формами ВЭ не приводило к поной нормализации показателей свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Литература

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: клиника, диагностика, лечение: Методические рекомендации. - М., 1997. - 31 с.
2. Архипова О.Г. Методы исследования в профпатологии - М. - 1988. - С. 148-149.
3. Баранов А.Н. Возможности прогнозирования генитального эндометриоза // Акуш. и гин. - 1992. - № 2. - С. 64-67.
4. Куценко И.И. Клинико-морфо-гистохимические особенности и дифференциальная диагностика генитального эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Краснодар, 1988. - 24 с.
5. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот // Современныe методы в биохимии. - М. - 1977. - С. 63-64.
6. Сторожук П.Г., Сторожук А.П. Методика определения супероксиддисмутазы и динамика фермента у женщин при физиологически протекающей беременности. // Новые технические решения в диагностике и лечении в патологии органов билиопанкреатодуоденальной зоны. Новое в медицине. Тез. докл. науч. конф. - Краснодар. -1990. - С. 121-123.