

УДК 616.12-073.97

UDC 616.12-073.97

АКТИВНОСТЬ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ ФАГОЦИТОВ И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

THE ACTIVITY OF PERITONEAL MACROPHAGES AND PEROXIDE OXIDATION OF LIPIDS IN PERITONEAL LIQUIDS OF PATIENTS WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Гудков Георгий Владимирович
к.мед.н.

Gudkov Georgy Vladimirovich
Cand. Med. Sci

Ханферян Роман Авакович
д.мед.н., профессор
*Краснодарский краевой перинатальный центр
МУЗ ГБ №2 "КМЛДО"*
*Кубанский государственный медицинский университет
Краснодар, Россия*

Khanferyan Roman Avakovich
Dr. Sci. Med, professor
*Krasnodar Regional Perinatal Centre,
Kuban State Medical University
Krasnodar, Russia*

Исследован кислородзависимый метаболизм перитонеальных макрофагов в процессе фагоцитоза, состояние свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантной системы перитонеальной жидкости у 55 больных с различной степенью тяжести наружного генитального эндометриоза. Полученные данные свидетельствуют о хронической стимуляции макрофагов в перитонеальной полости, что приводит к избыточному образованию свободно-радикальных молекул и напряжению антиоксидантной системы. Исследование местного гомеостаза перитонеальной полости позволяет оценить активность эндометриоидных гетеротопий

An oxygen-dependent metabolism of peritoneal macrophages in a phagocytosis process, a condition of free-radical oxidation of lipids and antioxidant system of peritoneal liquids of 55 patients with various severity levels of an external genital endometriosis were examined. The obtained data testifies to chronic stimulation of macrophages in peritoneal cavities which leads to superfluous formation of free-radical molecules and pressure of antioxidant systems. The research of a local homeostasis of peritoneal cavities allows to estimate the activity of endometrioid heterotopias

Ключевые слова: МЕТАБОЛИЗМ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ, СОСТОЯНИЕ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ

Keywords: METABOLISM OF PERITONEAL MACROPHAGES, CONDITION OF FREE-RADICAL OXIDATION OF LIPIDS, GENITAL ENDOMETRIOSIS

Введение

В структуре гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста удельный вес генитального эндометриоза составляет от 7 до 50 %. Большинство авторов отмечают недостаточность комплексных клиничко-диагностических исследований для всесторонней оценки тяжести этого заболевания, прогнозирования его течения, выбора рациональной тактики ведения и лечения больных [1, 3, 7]. В связи с этим наибольшую актуальность и информативность приобретают методы позволяющие непосредственно оценить состояние локальных клеточных и метаболических процессов в перитонеальной полости [1, 7].

Показана немаловажная роль активности перитонеальных фагоцитов в патогенезе наружного генитального эндометриоза (НГЭ). Процесс фагоцитоза во многом определяется состоянием кислородзависимого метаболизма этих клеток, следствием которого является повышенная генерация активных форм кислорода, так называемый "респираторный взрыв" [1, 2, 8]. Для выяснения широкого круга вопросов, связанных с функциональным состоянием фагоцитоза и его потенциальных ресурсов широко используется тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест).

Образование активных форм кислорода в ходе фагоцитоза инициируют процессы свободно-радикального окисления липидов, которым противостоит система антирадикальной защиты [2, 4, 6]. К числу важных ферментативных антиоксидантов относится супероксиддисмутаза (СОД), катализирующая реакцию дисмутации супероксидного анион-радикала (O_2^-) в перекись водорода, разлагающуюся затем под действием каталазы [9].

Целью настоящей работы являлось исследование кислородзависимого метаболизма перитонеальных макрофагов в процессе фагоцитоза, состояния свободно-радикального окисления липидов и антиоксидантной системы перитонеальной жидкости у больных с различной степенью тяжести наружного генитального эндометриоза.

Материалы и методы исследования

При выполнении работы было обследовано 55 больных основной группы в возрасте от 21 до 44 лет с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). Контрольную группу составили 15 здоровых фертильных женщин.

Диагноз у всех больных был установлен на основании интраоперационного обследования (70 лапароскопий и 12 чревосечений), а также подтвержден результатами гистологического исследования. Для бальной оценки тяжести наружного генитального эндометриоза использовалась

клинико-эндоскопическая классификация А. Н. Стрижакова [7].

1-я подгруппа включала 20 (36,4 %) больных и соответствовала легкой степени тяжести заболевания (до 16 баллов); 2-я подгруппа - 20 (36,4 %) больных с умеренной тяжестью заболевания (от 17 до 36 баллов); 3-я подгруппа - 15 (27,2 %) больных с тяжелым течением (37 и более баллов).

Для определения кислородзависимой биоцидности перитонеальных макрофагов и нейтрофилов использовали спонтанный и стимулированный НСТ-тест (Park et al., 1968, в модификации Нестеровой И. В. 1980). Функциональный резерв этих клеток оценивали по индексу стимуляции, рассчитываемого как отношение значений активности стимулированного к спонтанному НСТ-тесту.

Изучены содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в перитонеальной жидкости: диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот по Плацеру, малонового диальдегида (МДА) по методу Т. Yoshioka et al. (1979) в модификации Е. Е. Дубининой и др. (1984) с введением в качестве прооксиданта аскорбиновой кислоты - 0,8 мМ. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методу F. Rainer (1975).

Результаты

Исходные показатели кислородзависимой реактивности макрофагов и нейтрофилов перитонеальной жидкости во всех наблюдаемых подгруппах женщин с НГЭ отражали повышение спонтанной биоцидности по НСТ-тесту по сравнению с группой контроля. В целом, активность спонтанного НСТ-теста, у больных с эндометриозом была выше, чем у здоровых фертильных женщин ($7,1 \pm 0,25$ и $9,61 \pm 0,73$ соответственно, $p < 0,05$). Наиболее значительное увеличение спонтанного НСТ-теста регистрировали у женщин 1-й и 2-й подгрупп (в 1,4 и 1,5 раза соответственно выше контроля). При тяжелом течении НГЭ наблюдалось снижение активности спонтанного НСТ-теста, так что его значения недостоверно превосходили контроль

(таб. 1).

Стимулированный НСТ-тест выявляет резервные возможности перитонеальных макрофагов. При стимуляции наблюдалось незначительное, недостоверное, повышение фагоцитарной активности по сравнению с контролем при легком и умеренном течении НГЭ и достоверное снижение активности у больных с тяжелым течением. В целом достоверных различий между контрольной и основной группой не было. При этом достоверно низкие относительно контроля индексы стимуляции в подгруппах основной группы - 2,32, 2,18 и 1,94 соответственно, говорили о склонности к гипореактивности и снижении резерва микробицидности по мере утяжеления НГЭ.

Выявленная прямая зависимость между показателями метаболической активности макрофагов перитонеальной жидкости и степенью активности НГЭ позволяет использовать спонтанный и стимулированный НСТ-тест как один из диагностических критериев в комплексном обследовании больных с эндометриозом.

Исследование процессов свободно-радикального окисления липидов в перитонеальной жидкости у больных с НГЭ показало прогрессивное нарастание как первичных (диеновые конъюгаты), так и вторичных (МДА) продуктов перекисного окисления липидов по мере утяжеления заболевания (рис. 1). В целом у женщин основной группы с НГЭ концентрация диеновых конъюгатов составила $3,22 \pm 0,72$ ЕД/мл, МДА - $5,58 \pm 1,13$ мкмоль/л, против $0,62 \pm 0,12$ ЕД/мл и $3,21 \pm 0,47$ мкмоль/л соответственно в контрольной группе.

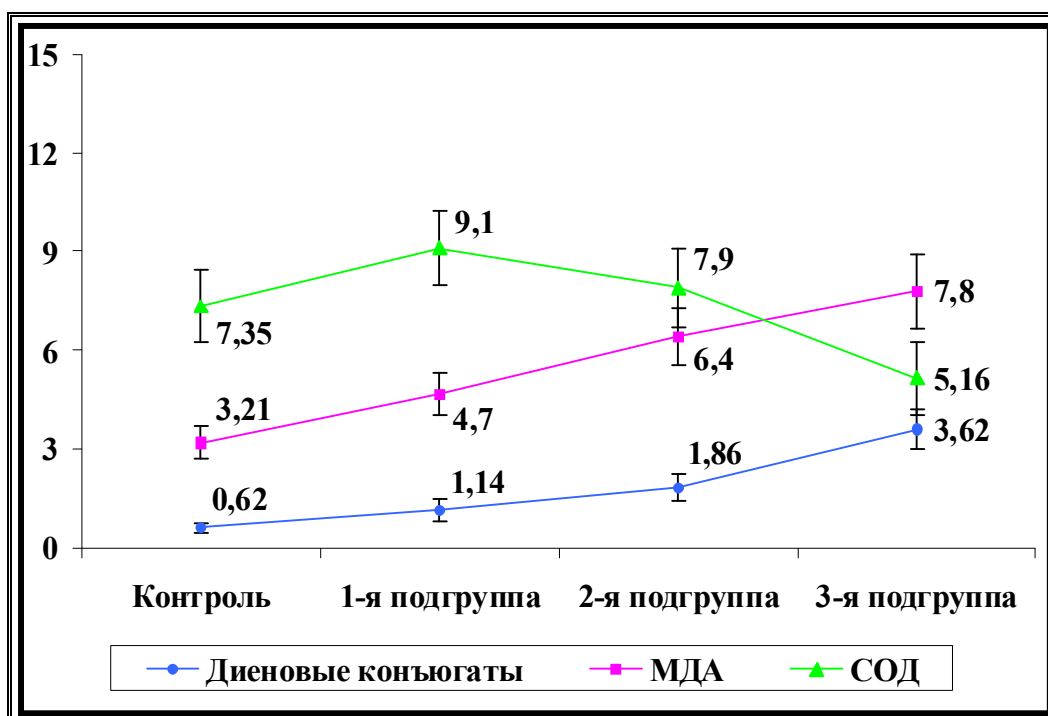


Рисунок 1 - Концентрация диеновых конъюгатов (ЕД/мл), малонового диальдегида (мкмоль/л) и активность супероксиддисмутазы (ед/мг белка) у женщин обследованных групп.

Исследование антиоксидантных свойств перитонеальной жидкости по активности СОД показало небольшой недостоверный ее рост при легкой и умеренной тяжести заболевания и резкое угнетение активности фермента при тяжелой форме НГЭ (на 30,0 % по отношению к контролю).

Таким образом, комплексное исследование процессов перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты в перитонеальной жидкости отражает местный гомеостаз брюшной полости, соответствующих тяжести течения НГЭ и могут быть использованы для оценки активности эктопических эндометриоидных очагов.

Обсуждение

Макрофаги составляют более 90 % от всех клеток, находящихся в перитонеальной полости, как у здоровых фертильных женщин, так и при эндометриозе. В норме перитонеальные макрофаги заканчивают жизненный цикл менее зрелыми. У больных НГЭ по сравнению со здоровым контро-

лем выявлено резкое увеличение популяции крупных и активных макрофагов, в которых по сравнению с контрольной группой регистрируется повышенная спонтанная кислородзависимая метаболическая активность (по результатам НСТ-теста), обратно коррелирующая со степенью тяжести заболевания. Уровень же стимулированного фагоцитоза у них достоверно не отличался от контроля. Эти данные свидетельствуют о хронической стимуляции макрофагов в перитонеальной полости при эндометриозе, что приводит к избыточному образованию свободно-радикальных молекул, а это в свою очередь является дополнительным стимулом к накоплению и активации моноцитов крови в перитонеальной полости.

Нами показано, что по мере роста кислородзависимого метаболизма перитонеальных фагоцитов в перитонеальной жидкости пропорционально в возрастающей концентрации накапливались первичные и вторичные продукты перекисного окисления липидов, что при тяжелом течении заболевания сопровождалось угнетением антиоксидантных систем, вероятно по причине их истощения.

Доказано, что зрелые перитонеальные макрофаги больных эндометриозом продуцируют фибронектин, интерлейкины, макрофагальный фактор роста, эпидермальный фактор роста, фактор некроза опухоли, фактор, макрофагальный колониестимулирующий фактор, хемокин RANTES, антигенный фактор и другие биологически активные вещества, большинство которых являются ключевыми в патогенезе НГЭ. Высокая секреторная и фагоцитарная активность зрелых макрофагов у больных эндометриозом, возможно, способствует имплантации и росту гетеротопий клеток эндометрия, является одним из факторов бесплодия, стимулирует образование спаек [9].

Таким образом, исследование местных тканево-макрофагальных реакций в перитонеальной полости представляет одно из наиболее перспективных направлений в изучении патогенетических аспектов возникновения

и развития НГЭ. Данные о состоянии местного гомеостаза в перитонеальной полости позволяют оценивать активность эндометриозных гетеротопий, что совместно с данными об их распространенности и клиники даст возможность достаточно полно отразить тяжесть этого заболевания.

Литература

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: клиника, диагностика, лечение: Методические рекомендации. - М., 1997. - 31 с.
2. Адаменко Г. П., Козин В. П. // Иммунология. - 1995. - № 3. - С. 13.
3. Баранов А. Н. Возможности прогнозирования генитального эндометриоза // Акуш. и гин. - 1992. - № 2. - С. 64-67.
4. Горланов И. А., Севашевич А. В., Гурима О. П., Блинов А. Е. // Атопический дерматит у детей: Тез. докл. Международной. конф. - Екатеринбург, 1994. - С. 6-7.
5. Ищенко И. Г. Иммунологические аспекты эндометриоза // Акуш. и гин. - 1991. - № 3. - С. 8-12.
6. Казначеева Л. Ф., Выпова Е. А., Курагина О. В., Равкина И. В. // Современные проблемы аллергологии и клинической иммунофармакологии. - М., 1997. - С. 379.
7. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз: клинические и теоретические аспекты, - М.: Медицина, 1996. - 330 с.
8. Супрун Л.Я. Патогенез и методы лечения эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Минск, 1983.
9. Junod A.F. Effects of oxygen inter mediates on cellular functions //Amer. Revs. Resper. Dis. - 1987. - Vol. 135. - Suppl. - P.832-834.