

УДК 618.14-002+618.179/577,115

ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Колесникова Л.И., Данусевич И.Н., Курашова Н.А., Сутурина Л.В.,
Гребенкина Л.А., Долгих М.И.

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, лаборатория патофизиологии репродукции, Иркутск, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

В 80–90% случаев хронический эндометрит встречается у женщин репродуктивного возраста и обуславливает нарушения менструального цикла, репродуктивной функции, является причиной бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), невынашивания беременности, осложнений течения беременности и родов. Согласно современным взглядам, хронический эндометрит характеризуют нарушения в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита». Как известно, активация процессов свободнорадикального окисления (СРО) является важным патогенетическим фактором, отрицательно влияющим на течение, эффективность лечения и прогноз воспалительных заболеваний. Оксидативный стресс и перекисное окисление липидов (ПОЛ) возникают с самого начала и сопровождают постоянно воспалительный процесс. Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию его продуктов – диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), а также по показателю ненасыщенности липидов сыворотки крови – двойных связей (ДВ СВ) и содержанию ТБК-активных продуктов – малонового диальдегида (МДА). Систему антиоксидантной защиты оценивали по значениям общей антиоксидантной активности (АОА), уровню α -токоферола и ретинола, содержанию восстановленного и окисленного глутатионов (GSH и GSSG) и активности супероксиддисмутазы (СОД). В работе представлены результаты исследования процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у 37 женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями в сравнении с группой контроля. Было установлено повышение содержания показателя ненасыщенности липидов двойных связей, первичных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов, вторичных – кетодиенов и сопряженных триенов, а также конечных продуктов – малонового диальдегида. В системе антиоксидантной защиты были отмечены следующие изменения: снижение уровня общей антиоксидантной активности, содержания в крови ретинола и уровня супероксиддисмутазы при увеличении содержания окисленной формы глутатиона.

Ключевые слова: перекисная окисление липидов, антиоксидантный статус, хронический эндометрит, репродуктивные нарушения

FEATURES OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN WOMEN WITH CHRONIC ENDOMETRITIS AND REPRODUCTIVE DISORDERS

Kolesnikova L.I., Danusevich I.N., Kurashova N.A., Suturina L.V.,
Grebinkina L.A., Dolgikh M.I.

Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Chronic endometritis is met in women of reproductive age in 80–90% of cases. It causes irregular menstruation, reproduction function and is the cause of infertility, unsuccessful attempts of in vitro fertilization (IVF), miscarriage, complications of pregnancy and childbirth. According to the current views chronic endometritis is characterized by disturbances in the «lipid peroxidation – antioxidant protection». It is known that the activation of free radical oxidation (FRO) is an important pathogenetic factor adversely affecting the course, effectiveness of the treatment and prognosis of the inflammatory diseases. Oxidative stress and lipid peroxidation (LPO) appear from the very beginning and are constantly accompanied by inflammation. The intensity of lipid peroxidation was evaluated by the content of its products – diene conjugates (DC), ketodienes and trienes (CD and CT), as well as in terms of unsaturated lipids in blood serum – double bonds (DB) and the content of TBA-active products – malondialdehyde (MDA). Antioxidant defense system was evaluated by the values of the total antioxidant activity (AOA), the level of α -tocopherol and retinol, content of reduced and oxidized glutathione (GSH and GSSG) and superoxide dismutase (SOD). The paper presents the results of the study of lipid peroxidation – antioxidant protection in 37 women with chronic endometritis and reproductive disorders in comparison with the control group. Elevated levels of unsaturated lipids indicator of double bonds, the primary products of lipid peroxidation – diene conjugates, secondary – ketodienes and trienes, and the final products – malondialdehyde were found. The following changes: reduction of the total antioxidant activity and content of retinol in blood as well as level of superoxide dismutase at increased content of oxidized form of glutathione were noted in the antioxidant defense system.

Keywords: lipid peroxidation, antioxidant status, chronic endometritis, reproductive disorders

В настоящее время воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) занимают лидирующее положение в структуре гинекологической заболеваемости и являются наиболее частой причиной на-

рушения репродуктивного здоровья женщин, создавая основные медицинские, социальные и экономические проблемы во всем мире. В структуре воспалительных заболеваний половых органов важное

место занимает хронический эндометрит (ХЭ) [10, 12]. В 80–90% случаев ХЭ встречается у женщин репродуктивного возраста и обуславливает нарушения менструального цикла, репродуктивной функции, является причиной бесплодия, неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), невынашивания беременности, осложнений течения беременности и родов [6, 7, 9, 13]. Согласно современным взглядам, хронический эндометрит характеризуют нарушения в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» [1]. Как известно, активация процессов свободнорадикального окисления (СРО) является важным патогенетическим фактором, отрицательно влияющим на течение, эффективность лечения и прогноз воспалительных заболеваний [14]. Нарушение окислительно-антиокислительного баланса вызывает повреждения, выявляемые на уровне мембран, затем ткани (органа) и целого организма [3, 5, 8]. В частности, лимфоциты, включенные в воспалительный процесс, меняют свои функции и начинают активно продуцировать фактор роста фибробластов, благодаря которому происходит усиленная пролиферация фибробластов, активируется продукция коллагена [11]. Воспаление всегда протекает на фоне нарушения функций иммунной системы – ослабления или гиперактивности иммунного ответа. Фагоцитирующие клетки «выбрасывают» в окружающую среду и свободные радикалы, которые, уничтожая инфекцию, повреждают также и нормальные ткани. В универсальных механизмах регуляции практически всех физиологических функций и патофизиологических процессов в организме значительное место отводится антиоксидантному гомеостазу [2, 4, 8].

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось выявление особенностей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями.

Материалы и методы исследования

В процессе работы обследовано 37 женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом. Контрольную группу составили 49 практически здоровых женщин репродуктивного возраста. Всем пациенткам проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Забор крови проводили из локтевой вены натощак в соответствии с общепринятыми требованиями. В работе с пациентками и здоровыми женщинами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.). Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию его продуктов – диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов

и сопряженных триенов (КД и СТ), а также по показателю ненасыщенности липидов сыворотки крови – двойных связей (ДВ СВ) по методу В.Б. Гаврилова с соавт. (1983). Содержание ТБК-активных продуктов – малонового диальдегида (МДА) – определяли флуориметрическим методом В.Б. Гаврилова с соавт. (1987). Систему антиоксидантной защиты оценивали по следующим параметрам: общая антиокислительная активность (АОА) крови по методу Г.И. Клебанова с соавт. (1988), уровень α -токоферола и ретинола по методу Р.Ч. Черняускене и соавт. (1984), содержание восстановленного и окисленного глутатионов (GSH и GSSG) по методу P.J. Hisin, R. Hilf (1976), активность супероксиддисмутазы (СОД) методом Н.Р. Misra, I. Fridovich (1972). Измерения проводили на спектрофлюорофотометре «Shimadzu RF-1501» (Япония), спектрофотометре «Shimadzu RF-1650» (Япония). При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовались методы математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc, США (правообладатель лицензии – ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН). Исследование проводилось при поддержке гранта Президента РФ НШ-494.2012.7.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ содержания продуктов ПОЛ в крови женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями свидетельствует об активации свободнорадикальных реакций и наличии явления оксидативного стресса (таблица).

Установлено, что у женщин с ХЭ происходит накопление субстратов окисления процесса липопероксидации с сопряженными двойными связями в 1,4 раза ($p = 0,000$), кетодиенов и сопряженных триенов – в 1,4 раза ($p = 0,0009$), малонового диальдегида – в 1,3 раза ($p = 0,004$) по сравнению с практически здоровыми женщинами. При рассмотрении компонентов АОС в группе женщин с ХЭ по сравнению со здоровыми женщинами обнаружено снижение общей АОА крови в 1,5 раза ($p = 0,000$), одного из жирорастворимых антиоксидантов – ретинола – в 1,8 раза ($p = 0,000$) и фермента первого уровня защиты – супероксиддисмутазы ($p = 0,008$).

Что касается глутатионового звена, то здесь у женщин с ХЭ, по сравнению с практически здоровыми женщинами, регистрируется увеличение окисленного глутатиона на 10% ($p = 0,03$) при незначительном снижении восстановленного глутатиона. Возможно, это связано с повышением активности глутатионпероксидазы, которая обеспечивает окисление глутатиона и инактивацию перекисей. Глутатионпероксидазная система может использовать в качестве субстратов как гидроперекиси фосфолипидов, так и гидроперекиси свободных

жирных кислот. Однако это может объясняться и снижением активности глутатион-редуктазы, значение которой заключается в поддержании высокого уровня GSH и низ-

кого GSSG. Низкий уровень GSH играет отрицательную роль для клетки, так как все основные функции глутатион выполняет в восстановленной форме [5].

Особенности показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом

Показатель	Здоровые женщины (n = 49), M ± m	Женщины с ХЭ (n = 37), M ± m	P
ДВ СВ, усл. ед.	1,47 ± 0,08	2,09 ± 0,11*	0,0000
ДК, мкмоль/л	0,97 ± 0,08	1,19 ± 0,08	0,05
КД и СТ, усл. ед.	0,48 ± 0,03	0,65 ± 0,04*	0,0009
МДА, мк моль/л	0,91 ± 0,05	1,16 ± 0,07*	0,004
АОА, усл. ед.	16,6 ± 0,9	11,1 ± 0,6*	0,0000
α-токоферол, мк моль/л	9,9 ± 0,43	8,67 ± 0,62	0,09
Ретинол, мк моль/л	0,96 ± 0,04	0,54 ± 0,05*	0,0000
СОД, усл. ед.	1,78 ± 0,01	1,73 ± 0,01*	0,008
GSH, мк моль/л	2,42 ± 0,09	2,37 ± 0,06	0,671
GSSG, мк моль/л	1,66 ± 0,06	1,83 ± 0,05*	0,03

Пр и м е ч а н и е . *– различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Заключение

Хронический эндометрит – распространенное заболевание без единой концепции патогенеза, характеризующееся волнообразным и неуклонно прогрессирующим характером патологического процесса. Современные исследования позволяют по-новому взглянуть на роль оксидативного стресса и на необходимость разработки современных критериев ранней диагностики этого патологического процесса. Таким образом, в результате нашего исследования установлено, что система «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» пациенток фертильного возраста с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями характеризуется выраженным дисбалансом, проявляющимся снижением активности звена антиоксидантной защиты и интенсификацией процесса перекисного окисления липидов, что требует соответствующей терапевтической коррекции. Очевидно, что стимуляция естественных антиоксидантных систем, привнесение экзогенных антиоксидантов – один из необходимых моментов комплексной терапии хронического эндометрита у женщин с нарушением репродуктивной функции.

Список литературы

1. Городецкая О.С. Чандра-Д'Мелло Р. Влияние общей магнитотерапии на перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему защиты у больных с хроническим эндометритом // Медицинский альманах. – 2012. – 4 с.
2. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Шергин Р.Ш. Окислительный стресс: Биохимические и патофизиологические аспекты. – М.: Наука, 2001. – 343 с.
3. Колесникова Л.И., Петрова В.А., Корнакова Н.В. и др. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII. – № 1. – С. 52–56.
4. Колесникова Л.И., Семенова Н.В., Лабыгина А.В. и др. Оценка антиоксидантного статуса у женщин с эндокринным бесплодием // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX. – № 4. – С. 57–60.
5. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. – Новосибирск: Наука, 2011. – 116 с.
6. Колесников С.И., Иванов В.В., Семенов В.В., Колесникова Л.И. и др. Беременность и токсиканты. – Новосибирск, 1986. – 159 с.
7. Корсаков В.С., Забелкина О.А., Исакова А.А. и др. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на подготовке к ЭКО // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 39–42.
8. Куликов В.Ю., Семенов А.В., Колесникова Л.И. Перекисное окисление липидов и холодовой фактор. – Новосибирск, 1988. – 192 с.

9. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2002. – 304 с.

10. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. – М.: МИА, 2006. – 632 с.

11. Степанькова Е.А., Никифоровский Н.К., Подопригорова В.Г. Коррекция оксидативно-антиоксидантного дисбаланса при острых воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин // *Вопр. гинек., акуш. и перинат.* – 2004. – Т. 3. – № 6. – С. 17–23.

12. Eckert L.O., Hawes S.E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 186. – № 4. – P. 690–695.

13. Sharkey A.M., Smith S.K. The endometrium as a cause of implantation failure // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynecology.* – 2003. – Vol. 17. – № 2. – P. 289–307.

14. Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis / Y. Sun // *Free Radical Biol. and Med.* – 1990. – Vol. 8. – P. 583–599.

References

1. Gorodetskaya O.S., Chandra-DMello R. Influence of magnetic therapy on lipid peroxidation and antioxidant defense system in patients with chronic endometritis. *Medical Almanac*, 2012, 4 p.

2. Zenkov N.K., Menshikova E.B., Shergin R.Sh. Oxidative stress: Biochemical and pathophysiological aspects. Moscow, Nauka, 2001. 343 p.

3. Kolesnikova L.I., Petrova V.A., Kornakova N.V. etc. Lipid peroxidation and antioxidant defense system in women with endocrine infertility factors. *Journal of Obstetrics and women's diseases*, 2008. Vol. LVII, no. 1, pp. 52–56.

4. Kolesnikova L.I., Semenova N.V., Labigina A.V. etc. Evaluation of antioxidant status in women with endocrine sterility. *Journal of Obstetrics and women's diseases*, 2010. Vol. LIX, no. 4, pp. 57–60.

5. Kolesnikova L.I., Osipova E.V., Grebenkina L.A. Oxidative stress at reproductive disorders of endocrine genesis in women. Novosibirsk, Nauka, 2011. 116 p.

6. Kolesnikov S.I., Ivanov V.V., Semenyuk V.V., Kolesnikova L.I., etc. *Pregnancy and toxicants*. Novosibirsk, 1986. 159 p.

7. Korsak V.S., Zabelkina O.A., Isakova A.A. etc. Study of the endometrium in women with tubal-peritoneal infertility during prepare for ECF. *Problems of reproduction*, 2005, no. 2, pp. 39–42.

8. Kulikov V.Yu., Semenyuk A.V., Kolesnikova L.I. Lipid peroxidation and cold factor, Novosibirsk, 1988. 192 p.

9. Sidelnikova V.V. *Habitual loss of pregnancy*. Moscow, Triada-X, 2002. 304 p.

10. Smetnik V.P., Tumulovich L.G. *Non-surgical gynecology: a guide for physicians*. Moscow, MIA, 2006. 632 p.

11. Stepankova E.A., Nikiforovsky N.K., Podopriгорова V.G. Correction of oxidative-antioxidant imbalance in acute inflammatory diseases of the pelvic organs in women. *Issues. Gynec., obstr. and perinat.*, 2004, vol. 3, no. 6, pp. 17–23.

12. Eckert L.O., Hawes S.E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2002, vol. 186, no. 4, pp. 690–695.

13. Sharkey A.M., Smith S.K. The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynecology*, 2003, vol. 17, no. 2, pp. 289–307.

14. Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis. *Free Radical Biol. and Med.*, 1990, vol. 8, pp. 583–599.

Рецензенты:

Власов Б.Я., д.м.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ НЦ ПЗСРЧ СО РАМН, г. Иркутск;

Осипова Е.В., д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ НЦ ПЗСРЧ СО РАМН, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 01.10.2013.