

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

На правах рукописи

Мелконьянц Татьяна Георгиевна

**ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ
С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ
И ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

1.5.4. 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 – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	12
1.1. Особенности течения воспалительных заболеваний органов малого таза на фоне эндокринных нарушений	16
1.2. Роль окислительного стресса при нарушениях углеводного обмена	19
1.3. Роль окислительного стресса при гипотиреозе	27
1.4. Развитие окислительных нарушений и антиоксидантная терапия у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза	28
Глава 2. Материалы и методы исследования	32
2.1. Дизайн исследования (общая характеристика групп испытуемых лиц)	32
2.2. Дизайн лабораторной части исследования	36
2.2.1. Общеклинические лабораторные исследования	37
2.2.2. Исследование показателей состояния прооксидантно- антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации	38
2.2.3. Статистический анализ данных	46
Глава 3. Метаболические нарушения у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома и их коррекция	48
3.1. Общая характеристика метаболического профиля больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома	48
3.2. Состояние антиоксидантной системы крови и эндогенной интоксикации у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома	53

3.3. Влияние антиоксидантной терапии на метаболические показатели у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома	60
Глава 4. Метаболические нарушения у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза и их коррекция	69
4.1. Общая характеристика метаболического профиля больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза	69
4.2. Состояние антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза	72
4.3. Влияние антиоксидантной терапии на метаболические показатели у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома	79
Глава 5. Обсуждение результатов	88
5.1. Особенности метаболических изменений у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне эндокринных нарушений	88
5.2. Возможности антиоксидантной коррекции метаболических нарушений у больных с коморбидными формами воспалительных заболеваний органов малого таза	96
Заключение	102
Выводы	114
Практические рекомендации	116

Список сокращений	117
Список литературы	118
Приложения	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Современная структура гинекологических заболеваний представлена в первую очередь воспалительными заболеваниями, такими как хроническая воспалительная болезнь матки, нередко сочетающаяся с распространением процесса на маточные трубы и яичники. Хронический эндометрит, сальпингит и оофорит составляют свыше 50 % всех стационарных и амбулаторных больных гинекологических отделений. Основной проблемой данных нозологических форм является высокий риск развития осложнений, результатом которых может стать бесплодие, внематочная беременность, злокачественные новообразования [Т.Н. Бебнева, К.Ф. Дамирова, 2019; М.С. Селихова, П.А. Солтыс, 2020]. В последнее десятилетие практикующие специалисты и исследователи указывают на опасную тенденцию развития воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин все более молодого возраста, находящихся в активном репродуктивном периоде [А. Curry et al., 2019; J. Ravel et al., 2021]. Важным направлением современных исследований является изучение особенностей течения коморбидных заболеваний. Можно отметить, что сочетанное течение ВЗОМТ и эндокринных нарушений (метаболический синдром, гипотиреоз и др.) значительно отличается от изолированного течения отдельных нозологических форм не только выраженностью патологического процесса, но и качественными особенностями его проявлений [Х. Тао et al., 2018; В.А. Крутова и соавт., 2018; К.Е. Фрис и др., 2019; Р.М. Филимонов и др., 2020]. Другим актуальным направлением исследований является разработка методов метаболической коррекции с использованием средств антиоксидантной направленности действия. Развитие окислительного стресса или дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы – основа развития и прогрессирования воспалительных процессов, в том числе локализованных в

области репродуктивного тракта женщин. Снижение интенсивности свободнорадикальных процессов и поддержка функциональной активности эндогенной системы антиоксидантной защиты является одним из перспективных подходов к комплексной терапии ВЗОМТ [Y.J. Cho et al., 2018; Е.Б. Хлебцова и соавт., 2019].

Степень разработанности темы. Развитие окислительного стресса у больных ВЗОМТ и роль его в формировании осложнений обсуждается в отечественной и зарубежной литературе [И.М. Быков и соавт., 2018; K. Kitaya et al., 2018]. Известно, что на фоне хронической воспалительной болезни матки отмечается увеличение концентрации перекисного окисления липидов и окислительных повреждений белков в крови [О.А. Гаврилова и соавт., 2019; L. Amini et al., 2021]. Авторы акцентируют внимание на распространенность у больных гинекологическими заболеваниями нарушений обмена железа – металла с переменной валентностью, способного участвовать в иницировании свободнорадикальных процессов [З.Б. Хаятова и соавт., 2019]. Нарушения работы системы антиоксидантной защиты сопровождается дисбалансом ее ферментативного звена со снижением каталазной и супероксиддисмутазной активности [Н.В. Кириллова и соавт., 2017; N. Yilmaz et al., 2018]. Практически не вызывает сегодня сомнений ведущее значение в развитии поздних осложнений сахарного диабета и прогрессировании метаболических нарушений при гипотиреозе интенсификации свободнорадикальных процессов и формирования окислительного стресса.

Цель исследования: определить особенности нарушений окислительного гомеостаза и возможности их коррекции у больных с коморбидным течением гинекологических и эндокринных заболеваний.

Задачи исследования:

1. Определить особенности нарушений обмена веществ, а также состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса у больных с

воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома.

2. Определить особенности нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза.

3. Оценить изменения уровня эндогенной интоксикации у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза или метаболического синдрома.

4. Проанализировать возможности комплексной метаболической терапии коморбидного течения гинекологических и эндокринных заболеваний с использованием средств антиоксидантной направленности действия (липоевая кислота, коэнзим Q10, витамины А и Е).

5. Разработать дополнительные информативные критерии лабораторного мониторинга состояния больных с коморбидным течением гинекологических и эндокринных заболеваний, основанные на оценке динамики показателей окислительного гомеостаза.

Научная новизна:

В исследовании впервые:

1) определены особенности развития эндотоксикоза и нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома и гипотиреоза;

2) обоснована эффективность схемы комплексной метаболической терапии сочетанного течения гинекологических и эндокринных заболеваний с использованием средств антиоксидантной направленности действия (липоевая кислота, коэнзим Q10, витамины А и Е);

3) разработаны информативные критерии лабораторного мониторинга состояния больных с сочетанным течением гинекологических и эндокринных заболеваний, основанные на оценке динамики показателей окислительного гомеостаза.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в расширении имеющихся представлений о патобиохимии сочетанного течения гинекологических и эндокринных заболеваний, выявлении ведущих звеньев патогенеза, на которые может быть направлена терапия. Практическая значимость заключается в разработке и внедрении в клинико-лабораторную практику диагностических технологий мониторинга и прогнозирования течения воспалительных заболеваний органов малого таза на фоне эндокринных нарушений.

Методология и методы исследования. Исследование проведено с участием 110 испытуемых женщин, разделенных на 4 группы: контрольная группа (1-я группа, n = 20), группа больных ВЗОМТ (группа сравнения, 2-я группа, n = 30) и две основные группы, представленные больными ВЗОМТ с сочетанным течением метаболического синдрома (3-я группа, n = 30) или гипотиреоза (4-я группа, n = 30). Для оценки эффективности дополнительной антиоксидантной коррекции в сравнении с традиционной схемой терапии больные были разделены на подгруппы по 15 человек. Больные 1-й подгруппы (подгруппы 2-1, 3-1 и 4-1) получали лечение согласно традиционной схеме терапии. Больным 2-й подгруппы (подгруппы 2-2, 3-2 и 4-2) дополнительно к традиционной схеме терапии назначали липоевую кислоту (1200 мг/сутки), убихинон (коэнзим Q₁₀, 500 мг/сутки), витамины А (ретинол, 55 мг/сутки) и Е (α-токоферол, 100 мг/сутки). Для оценки динамики изменений биохимических показателей в процессе лечения и эффективности антиоксидантной коррекции осуществляли забор цельной гепаринизированной крови до начала лечения и через 3 месяца.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Для больных хронической воспалительной болезнью матки, протекающей на фоне метаболического синдрома, характерны дислипидемия и более выраженные проявления окислительного стресса и эндогенной

интоксикации, в сравнении с больными изолированной формой гинекологической патологии.

2. У больных воспалительными заболеваниями органов малого таза с сочетанным течением гипотиреоза большинство нарушений находится в стадии компенсации, кроме статистически значимо более высокого уровня ТБК-реактивных продуктов относительно больных группы сравнения.

3. Уровень эндогенной интоксикации у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне эндокринных нарушений характеризуется стадией накопления токсических субстратов и активной работы функциональной системы детоксикации.

4. Проведение стандартной терапии, включающей антибактериальные и противовоспалительные средства, сопровождается сохранением дисбаланса окислительного гомеостаза после лечения.

5. Использование в составе комплексной терапии средств антиоксидантной направленности действия (липоевая кислота, убихинон, витамины А и Е) характеризуется полной нормализацией баланса прооксидантно-антиоксидантной системы и оказывает позитивное влияние на дислипидемию у больных с сочетанным течением метаболического синдрома.

Степень достоверности и апробации работы. Лабораторные биохимические исследования выполнены на базе биохимических лабораторий кафедры фундаментальной и клинической биохимии и Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, оснащенных современным биохимическим оборудованием, необходимым для выполнения поставленных задач в соответствии с дизайном работы. Материал для статистической обработки данных включал протоколы 200 исследований, включая исследование биоматериала 90 больных, у которых на 2-х этапах производили забор крови и 20 испытуемых лиц контрольной группы. Это позволило сформировать достаточные по объему выборки для проведения

анализа, который осуществляли с использованием специализированного программного обеспечения StatPlus (AnalystSoft Inc.) на базе Microsoft Excel.

Диссертационное исследование выполнено в рамках комплексных тем научно-исследовательской работы кафедры фундаментальной и клинической биохимии: № АААА-А17-117060610055-4 (2016–2021 гг.) «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», № 121110900082-3 (2021–2026 гг.) «Исследование молекулярных механизмов патологических процессов в условиях коморбидных форм социально значимых заболеваний» в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Основные результаты выполненной диссертационной работы доложены и обсуждены на XIII Всемирном конгрессе по астме, аллергии и иммунопатологии, III Международном конгрессе по молекулярной аллергологии (Москва, 2020), III объединенном научном форуме физиологов, биохимиков и молекулярных биологов, VII Съезде биохимиков России, X Российском симпозиуме «Белки и пептиды», VII Съезде физиологов СНГ (Сочи-Дагомыс, 2021), научно-практической конференции с международным участием «Биохимия XXI века» (Краснодар, 2021).

Внедрение результатов исследования. Основные фундаментальные положения, сформулированные в диссертационном исследовании, внедрены в учебный процесс кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Основные практические результаты диссертации внедрены в лабораторную практику Центральной научно-исследовательской лаборатории и клинико-диагностической лаборатории Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также в лечебно-диагностический процесс отделения дневного стационара Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Публикации. Всего по материалам диссертационной работы опубликовано 9 научных работ, из которых 6 – 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 на изобретение.

Личный вклад автора в исследование. Диссертантом проведена разработка дизайна исследования (93 %), проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных литературных данных (96 %), лично выполнены все лабораторные исследования, проведен статистический анализ полученных данных (86 %). Соискатель принимал непосредственное участие в составлении выводов и формулировании научных положений, предложений для внедрения, разработке практических рекомендаций (87 %), написании статей (75 %) и тезисов (82 %), подготовил текст и иллюстративный материал для диссертации (95 %).

Структура и объем диссертационной работы. Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения и списка литературы, иллюстрирована 22 таблицами и 30 рисунками. Указатель литературы содержит 142 источников, из которых 66 отечественных и 76 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – это заболевания верхних отделов половых путей инфекционной этиологии, встречающиеся преимущественно у молодых женщин. Наиболее распространенными патогенными агентами, являющимися причиной таких заболеваний являются *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, однако встречаются и другие представители патогенной или условно патогенной флоры, характерной как для шейки матки, так и для кишечника или респираторного тракта, включая *Mycobacterium tuberculosis* [С. Mitchell, М. Prabhu, 2013; С.Р. Сенчукова и соавт., 2018; П.А. Солтыс, М.С. Селихова, 2020]. ВЗОМТ могут быть острыми, хроническими или субклиническим, которые чаще всего не диагностируются. Отсутствие лечения таких заболеваний может привести к развитию хронической тазовой боли, бесплодию, внематочной беременности и внутрибрюшным инфекциям [И.Н. Данусевич, 2013; D.G. Tsevat et al., 2017]. Диагноз устанавливается в первую очередь на основании характерных клинических симптомов, эмпирическая терапия рекомендуется сексуально активным молодым женщинам или женщинам из группы риска по инфекциям, передаваемым половым путем, у которых при обследовании наблюдается необъяснимая боль в нижней части живота или таза, подвижность шейки матки, болезненность матки или ее придатков [Teng-Kai Yang et al., 2017; М.С. Селихова, П.А. Солтыс, 2020]. Заболевание легкой и средней степени тяжести можно лечить в амбулаторных условиях. Этиотропная терапия в таких условиях основывается на парентеральном введении цефалоспорина с последующим пероральным приемом доксициклина в течение 14 дней [Н.К. Зенков и соавт., 2010; В.Е. Балан и соавт., 2017; Е.Б. Хлебцова и соавт., 2019]. Метронидазол рекомендуется в течение 14 дней при бактериальном

вагинозе, трихомониазе или недавно перенесенных оперативных вмешательствах на матке. Госпитализация для парентерального введения антибиотиков рекомендуется беременным или тяжелобольным пациентам, у которых амбулаторное лечение не принесло результатов, пациентам с tubo-овариальным абсцессом или в ситуациях, требующих неотложное хирургическое вмешательство [Н.И. Тапильская и соавт., 2015; С. Chayachinda, Т. Rekhawasin, 2017; Н.С. Калинина, Ю.А. Петров, 2019]. Параллельно рекомендуется лечение полового партнера. Профилактика ВЗОМТ основана на скрининге *C. Trachomatis* и *N. Gonorrhoeae* у женщин моложе 25 лет, а также у тех, кто находится в группе риска или беременных, дополнительно проводится интенсивное поведенческое консультирование всех подростков и взрослых с повышенным риском инфекций, передаваемых половым путем [S. Khan et al., 2017; В.В. Скворцов и соавт., 2018; А. Curry et al., 2019].

ВЗОМТ включают ряд инфекционных процессов, которые повреждают эндометрий, маточные трубы, яичники и брюшину малого таза [А. Chiesa-Vottero, 2020]. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) вызывают большинство случаев ВЗОМТ. Примерно 15 % нелеченых хламидийных инфекций прогрессируют до ВЗОМТ, но этот процент может быть выше при гонококковых инфекциях [М.Д. Price et al., 2013; Р.М. Абдрахманов и соавт., 2018]. Поздняя диагностика способствует развитию воспалительных осложнений, включая бесплодие, внематочную беременность и хроническую тазовую боль. Примерно у каждой шестой женщины, страдающей сальпингитом, развивается бесплодие [R.V. Ness et al., 2002; С.Л. Haggerty et al., 2010; Н.И. Свиридова, М.И. Хасаева, 2020]. Согласно данным Национального обследования здоровья и питания за 2013–2014 гг., 4,4 % (2,5 миллиона) женщин репродуктивного возраста в США сообщили о наличии ВЗОМТ в анамнезе [Н.В. Chesson et al., 2008; К. Kreisel et al., 2017]. Хотя исследования показывают общее снижение частоты ВЗОМТ, число

случаев гонореи и хламидиоза увеличивается [Centers for Disease Control and Prevention, 2017]. Это вызывает особую тревогу в связи с ростом числа устойчивых к антибиотикам штаммов *Neisseria gonorrhoeae*. *Chlamydia trachomatis* остается значительным патогеном, связанным с ВЗОМТ, выявляемым почти у 60 % женщин с подтвержденным сальпингитом или эндометритом [D. Taylor-Robinson et al., 2012; M. Ruggeri et al., 2016; В.А. Батулин, Р.О. Бошян, 2018]. Доля случаев ВЗОМТ с негонококковой и нехламидийной этиологией у женщин с подтвержденным сальпингитом или эндометритом составляет 9–23 %. В этих случаях микробная флора часто разнообразна и включает анаэробы, такие как *Peptostreptococcus spp.* и *Prevotella spp* [D. Taylor-Robinson et al., 2012].

Среди факторов риска развития ВЗОМТ выделяют: возраст моложе 25 лет, появление новых или параллельное существование нескольких половых партнеров, незащищенный половой акт, половой акт со случайным партнером, возраст начала половой жизни моложе 15 лет, наличие в анамнезе ИППП или ВЗОМТ. Возможность ВЗОМТ следует учитывать у любой сексуально активной женщины. Многие женщины ошибочно полагают, что они состоят в моногамных отношениях или что их партнер не заражен ИППП, следовательно, низкий порог для проверки оправдан [I. Simms et al., 2006; К.А. Workowski et al., 2015]. В качестве факторов риска также рассматривается курение и употребление наркотических веществ, увеличивается примерно в 2 раза риск развития ВЗОМТ при спринцеваниях. Интересно, что использование оральных контрацептивов связано с более низкой частотой клинических ВЗОМТ, однако это может быть следствием менее выраженной симптоматики и соответственно недостаточной диагностики таких заболеваний [М.К. Bohm et al., 2005; С. Mitchell, М. Prabhu, 2013].

Повреждение эпителия инфекционными агентами (обычно *Chlamydia trachomatis* или *N. gonorrhoeae*) позволяет микроорганизмам подниматься по

верхним половым путям от шейки матки [S.T. Park et al., 2017]. Инфекция также может достигать верхних отделов половых путей из параметрия через лимфатическую систему или, в редких случаях, гематогенным путем, например, у больных туберкулезом [R.B. Ness et al., 2004; C.L. Haggerty et al., 2016]. Математическое моделирование, основанное на эпидемиологических и микробиологических исследованиях, показывает, что у 8–10 % женщин с инфекцией *C. trachomatis* разовьется ВЗОМТ, если не лечить [S.A. Herzog et al., 2012]. Наблюдается четкий градиент инфекций: у наибольшего количества больных женщин микрофлора обнаруживается во влагалище и / или в шейке матки, меньше – в эндометрии и еще реже – в фаллопиевых трубах [D. Taylor-Robinson et al., 2012]. Одним из компонентов защиты от проникновения бактерий является физический барьер шейки матки и ее слизистый барьер. Выявление гонореи или хламидиоза в эндометрии чаще происходит в пролиферативной фазе менструального цикла, когда цервикальная слизь разжижается, а перистальтические сокращения матки перемещают жидкость в краниальном направлении. Также вероятно наличие иммунологического компонента цервикального барьера; генетический полиморфизм в генах толл-подобных рецепторов (TLR), по-видимому, увеличивает риск инфекции верхних отделов половых путей, как и определенные аллели HLA класса II, что позволяет предположить, что индивидуальные различия в иммунной функции могут увеличивать риск развития ВЗОМТ [D. Taylor-Robinson et al., 2012].

ВЗОМТ часто недооценивают из-за большого разнообразия и различной тяжести симптомов [H.Y. Kim et al., 2015]. Заболевания могут протекать бессимптомно. Многие женщины с трубным бесплодием имеют гистологические доказательства ВЗОМТ, несмотря на отсутствие данного диагноза в анамнезе. Основным симптомом ВЗОМТ является резкое возникновение боли в нижней части живота или таза у сексуально активной женщины. Симптомы могут быть незаметными: легкая двусторонняя боль в

нижней части живота, которая усиливается при половом акте, аномальное маточное кровотечение, учащенное мочеиспускание, дизурия или аномальные выделения из влагалища. Может наблюдаться лихорадка, но это не доминирующий симптом. Еще реже наблюдаются другие симптомы, такие как боль в правом подреберье, которая усиливается при движении и дыхании, вызванная воспалением и спайками капсулы печени [R.C. Brunham et al., 2015].

1.1. Особенности течения воспалительных заболеваний органов малого таза на фоне эндокринных нарушений

В исследованиях показано, что у женщин с эндометритом и нарушениями репродуктивной функции, но при отсутствии эндокринных, иммунных, генетических факторов нарушения репродукции наблюдаются выраженные нарушения регуляторных систем – иммунной и эндокринной. Это стандартная биологическая реакция, заключающаяся в активации нейроэндокринной системы (гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников) в ответ на длительную микробную агрессию. Нарушения иммунологической реактивности в такой ситуации проявляются формированием вторичного иммунодефицитного состояния, характеризующегося подавлением активности фагоцитарно-макрофагального звена и гуморального звена системы иммунной защиты с усилением супрессорной активности Т-лимфоцитов [H.C. Wiesenfeld et al., 2012]. Несмотря на активное развитие инфекционного процесса у больных отмечается несостоятельность системы иммунной защиты, в сыворотке крови снижается содержанием иммуноглобулинов А, М и G [Д.М. Нурадилова, С.Б. Калимолдаева, 2017; V.A. Baturin, R.O. Boshyan, 2018; Ж.П. Омашарифа, А.А. Конопля, 2019]. Со стороны эндокринной системы отмечается усиление синтеза и секреции глюкокортикоидов надпочечниками и пролактина в аденогипофизе. Уровень кортизола в сыворотке крови увеличен почти в

2,0 раза, уровень пролактина – в 1,5 раза. При этом изменений содержания тиреотропного гормона не было выявлено [И.Н. Данусевич, 2013].

Широко распространена среди женщин репродуктивного возраста аутоиммунная патология щитовидной железы. У женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы выявлена более высокая частота патологии эндометрия иммунного генеза [К.Е. Фрис и др., 2019]. Среди женщин, планирующих беременность, но с отягощенным гинекологическим анамнезом, и нарушениями функции щитовидной железы хронический эндометрит встречается в среднем в 15 % случаев.

У женщин с СПКЯ не выявлено отличий антропометрических данных при наличии и отсутствии ХЭ. Напротив, при отсутствии СПКЯ женщины с ХЭ характеризовались существенно меньшими значениями веса, ИМТ, окружности талии и бёдер в сравнении с пациентками без ХЭ [Э.М. Шарифулин и др., 2020]. Известно, что СПКЯ тесно связан с избыточной массой тела и метаболическим синдромом, а также, опосредованно, ассоциирован с системным хроническим воспалением (ХСВ), однако сведения о роли ХСВ в патогенезе ХЭ у женщин с СПКЯ отсутствуют [D. Lizneva et al., 2016]. Одним из ключевых компонентов метаболического синдрома является ожирение, которое по данным некоторых авторов выявляется у большей части женщин с хроническим эндометритом [A. Rashid et al., 2014; С.Г. Лыкова и соавт., 2017; Р.М. Филимонов и др., 2020]. Более того авторы в ходе более детального исследования не смогли исключить наличие воспалительно-деструктивного процесса в печени у этой же группы больных женщин, а соответственно и стеатоза, как одного из характерных компонентов метаболического синдрома. Таким образом, проблема коморбидности хронических форм ВЗОМТ с ожирением и метаболическим синдромом является одной из наиболее принципиальных в современной гинекологии [A. Talmor, B. Dunphy, 2015].

Анализ большого количества случаев бесплодия (18276 женщин с диагнозом бесплодия и 73104 женщин контрольной группы) в Тайване

показал, что ВЗОМТ, затрагивающие яичник, маточные трубы, клетчатку таза, брюшину, матку, шейку матки, влагалище и вульву связаны с повышенным риском бесплодия у женщин младше 40 лет. У женщин старше 40 лет практически всегда случаи бесплодия связаны с ВЗОМТ. Сопутствующее течение ожирения, нарушений липидного обмена, нарушений функции щитовидной железы, были связаны с повышенным риском бесплодия согласно одномерному анализу, но не многофакторному анализу [V.E. Klenov, E.S. Jungheim, 2014; H.J. Park et al., 2016; X. Tao et al., 2018; А.А. Тиньков и соавт., 2020].

Тем не менее в литературе нет явных доказательств увеличения риска развития ВЗОМТ у больных женщин с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [S.J. Judd, J. Kerin, 1986]. При этом прослеживается значительное увеличение риска послеоперационной инфекционной заболеваемости у женщин после кесарева сечения на фоне сахарного диабета по сравнению с контрольной группой. Также отмечается, что среди больных сахарным диабетом риск послеоперационных инфекций не зависит от типа и гестационного возраста на момент родов [M.P. Diamond et al., 1986; A. Ries et al., 1999]. Другая группа авторов, проведя аналогичное эпидемиологическое исследование пришла к противоположным выводам – у женщин с сахарным диабетом, которым проводится кесарево сечение с антимикробной профилактикой, частота послеоперационных инфекций аналогична таковой у женщин без диабета [L.E. Riley et al., 1996].

Описан интересный клинический случай ошибочного диагноза ВЗОМТ больной с диабетическим кетоацидозом в Гане. Больной было начато лечение метронидазолом и ципрофлоксацином внутривенно, однако спустя почти 2-е суток женщина скончалась. Клинические признаки диабетического кетоацидоза имитируют многие состояния и, следовательно, могут привести к ошибочному диагнозу. Пациент был осмотрен рядом специалистов, но все они не смогли диагностировать кетоацидоз, но поставили различные диагнозы, такие как острая форма ВЗОМТ, сепсис и септический шок,

которые все имитируют кетоацидоз с точки зрения клинических симптомов [E. Amezaw et al., 2017].

1.2. Роль окислительного стресса при нарушениях углеводного обмена

Роль окислительного стресса в возникновении и развитии сахарного диабета (СД) и метаболического синдрома имеет ключевое значение [Е.С. Прокудина и соавт., 2017; О.В. Чистякова и соавт., 2018; Ю.И. Шрамко и соавт., 2019]. Прооксидантные эффекты оказывает интенсификация нескольких метаболических путей, таких как гликолиз, гексозаминный путь, путь протеинкиназы С, полиоловый путь и образование конечных продуктов гликирования (AGE) [U. Asmat et al., 2016]. Ингибирование глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы поли-АДФ-рибозо-полимеразой 1 и последующее накопление субстрата реакции (глицеральдегид-3-фосфата), по-видимому, является центральным фактором окислительного стресса, связанного с диабетом. Повышенный уровень глицеральдегид-3-фосфата активирует два основных прооксидантных пути при диабете: путь образования AGE, в особенности метилглиоксаля, и путь протеинкиназы С (PKC), способствуя синтезу диацилглицерина. Кроме того, он вызывает накопление промежуточных метаболитов гликолиза, что приводит к чрезмерной стимуляции других прооксидантных путей, таких как полиоловый и гексозаминовый путь [M. Brownlee, 2005; E. Ferrannini et al., 2016; F. Prattichizzo et al., 2018; И.И. Шантырь и соавт., 2019].

Основные молекулярные пути индукции окислительного стресса при СД

1. Окисление глюкозы (гликолиз)

Окисление глюкозы в клетках – ключевой способ энергообеспечения организма человека и животных. Начальный этап этого процесса,

происходящий в цитозоле клеток, называется гликолизом. Это детально изученный путь, включающий десять ферментативных реакций, поставляющий субстраты и коферменты в цикл Кребса и цепь переноса электронов. Гликолитический путь начинается с фосфорилирования глюкозы гексокиназой или глюкокиназой с образованием глюкозо-6-фосфата (G-6-P), который далее также может быть направлен в пентозофосфатный путь для генерации NADPH, участвующего в анаболических процессах, обезвреживающей функции печени и в работе некоторых ферментов системы антиоксидантной защиты, в частности глутатионредуктазы, восстанавливающей окисленную форму трипептида глутатиона – главного клеточного регулятора редокс-гомеостаза. В ходе гликолиза G-6-P после нескольких реакций превращается в глицеральдегид-3-фосфат (GAP), который окисляется и фосфорилируется глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой (GAPDH). Полученный продукт далее расщепляется в ходе еще нескольких реакций с образованием конечного продукта – пирувата, которому для вступления в цикл Кребса еще требуется подвергнуться окислительному декарбоксилированию. Дальнейшие процессы энергетического обмена протекают уже в митохондриях [С.О. Осикбаева и соавт., 2017].

В физиологических условиях процессы энергетического обмена, включая окисления глюкозы и его логическое завершение в дыхательной цепи, сопровождается выработкой митохондриями супероксид-анион-радикала. Около 2–5 % всего кислорода, восстанавливающегося в цепи переноса электронов на внутренней мембране митохондрий образует свободные радикалы – активные формы кислорода (АФК). Такое количество АФК способно оказать мощное повреждающее действие, но активное функционирование системы антиоксидантной защиты практически полностью нейтрализует образующиеся агрессивные частицы [Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович, 2019]. Однако в условиях гипергликемии, наблюдающейся на фоне СД, происходит чрезмерная интенсификация продукции супероксид-

анион-радикала, который преодолевает защитный барьер антиоксидантной системы организма, и развивается окислительный стресс (ОС). На фоне ОС наблюдаются окислительные повреждения всех типов клеточных биомолекул. В результате повреждения ДНК активируется фермент репарации ДНК – поли(АДФ-рибоза)-полимераза-1 (PARP-1). Этот фермент (PARP-1) подавляет активность GAPDH. Это приводит к увеличению клеточной концентрации GAP и других промежуточных продуктов гликолиза, таких как фруктоза-6-фосфат, G-6-P, а также исходного субстрата – глюкозы [С. Sethy, С.N. Kundu, 2022]. Накопление этих молекул в клетке стимулирует другие прооксидантные пути. Так повышенный уровень GAP стимулирует пути AGE и PKC, увеличенное содержание F-6-P и глюкозы стимулирует протекание гексозаминового и полиолового пути соответственно. Кроме того, накопление GAP может вызвать аутоокисление молекулы, что ведет к образованию пероксида водорода, который также относится к АФК и способствует развитию ОС. Точно так же скорость аутоокисления глюкозы увеличивается на фоне накопления соответствующего субстрата в клетках. Последнее ведет к образованию глиоксаля, который является предшественником конечных продуктов гликирования (AGE) [Г.Б. Мальгина и соавт., 2018].

2. Образование конечных продуктов гликирования (AGE)

Продукты гликирования (AGE), особенно модифицированные белки, встречаются как во внутриклеточных компартментах, так и во внеклеточном матриксе. Модификация как внутриклеточных, так и внеклеточных белков в ходе их гликирования сопровождается нарушением структуры и функции [R. Nagai et al., 2014]. В ходе гликирования белков их аминокислотные остатки взаимодействуют с предшественниками AGE (восстанавливающими углеводами или их производными), такими как глиоксаль, метилглиоксаль и дезоксиглюкозон. После образования AGE могут связываться с различными рецепторами AGE (AGE-R1, AGE-R2, AGE-R3 и RAGE) или взаимодействовать с компонентами внеклеточного матрикса, способствуя

генерации АФК, таким образом, способствуя развитию ОС [Н.Н. Ruiz et al., 2020]. Помимо белков, липиды, нуклеиновые кислоты, углеводы и некоторые другие компоненты внеклеточного матрикса могут быть модифицированы AGE. Интенсификация процессов гликирования и образование предшественников AGE в первую очередь связано с гипергликемией. Накопление глюкозы на фоне гипергликемии сопровождается ее аутоокислением с образованием глиоксаля. Неферментативное дефосфорилирование триозофосфатов (глицеральдегид-3-фосфат и дигидроксиацетон-3-фосфат) при их накоплении в клетке приводит к образованию метилглиоксаля. Третий предшественник AGE, известный как 3-дезоксиглюкозон, образуется при расщеплении производного глюкозы аддукта лизина – 1-амино-1-дезоксифруктозы в ходе реакции Амадори. Связывание AGE с рецепторами способствует ОС, а также стимулирует другие прооксидантные пути, такие как РКС [F. Boyer et al., 2015; К. Asadipooya, Е.М. Уу, 2019].

3. Путь образования диацилглицерина и активации РКС

Протеинкиназа С (РКС) принадлежит к семейству белков, которые модулируют активность других белков посредством процесса фосфорилирования. Фермент является ключевым элементом многих клеточных сигнальных путей, связанных с диацилглицеролом (DAG), фосфатидилсерином и ионами кальция. Существует около одиннадцати изорформ этого фермента. Накопление глицеральдегид-3-фосфата из-за ингибирования глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы на фоне гипергликемии приводит к увеличению концентрации дигидроксиацетон-3-фосфата, который является его изомером. Дигидроксиацетон-3-фосфат затем способен восстанавливаться до глицерол-3-фосфата, который в сочетании с жирными кислотами участвует в образовании DAG. Повышенный клеточный уровень DAG, который также может быть результатом гидролиза фосфолипидов, в частности фосфатидилхолина и фосфатидилсерина, регулирует активность РКС, который также

стимулируется взаимодействием AGE с их внеклеточными рецепторами (RAGE). Повышенная активность РКС стимулирует ферменты, участвующие в генерации АФК, такие как НАДФН-оксидазы и липооксигензы, которые в совокупности усугубляют нарушения окислительного гомеостаза [K. Kolczynska et al., 2020; S. Khan, 2021].

4. Гексозаминовый путь

Промежуточный метаболит гликолиза – фруктозо-6-фосфат на фоне гипергликемии участвует в гексозаминовом пути. В этом метаболическом пути фруктозо-6-фосфат при участии глутамин-фруктозо-6-фосфат-аминотрансферазы (GFAT) превращается в глюкозамин-6-фосфат, промежуточное соединение, которое затем также ферментативно превращается в уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамин. УДФ-N-ацетилглюкозамин является необходимым метаболитом для образования гликозильных цепей белков и липидов. Он также участвует в посттрансляционных модификациях белков, контролируемых ферментом O-глюкозамин-N-ацетилтрансферазой [P. Carvalho-Cruz et al., 2018; S. Ruegenberg et al., 2020].

При нормальном уровне гликемии большая часть фруктозо-6-фосфата метаболизируется по пути гликолиза и только очень небольшое количество данного субстрата превращается в гексозаминовом пути, на этом фоне активность GFAT относительно низкая. Однако на фоне гипергликемии большее количество фруктозо-6-фосфата метаболизируется в гексозаминовом пути, активность GFAT увеличивается. Основной эффект таких изменений – увеличение содержания УДФ-N-ацетилглюкозамина и повышение активности O- / N-глюкозаминтрансферазной активности. Увеличение роли гексозаминового пути на фоне гипергликемии связано с изменениями экспрессии генов и повышенной экспрессией факторов транскрипции, таких как TGF- α и TGF- β , которые ингибируют митогенез мезангиальных клеток, активируют пролиферацию коллагенового матрикса и утолщение базальной мембраны [C. Fernández-Mejía, 2013]. В совокупности

данные изменения ответственны за токсическую и прооксидантную роль гексааминового пути при СД и связанных с ним осложнений.

5. Полиоловый путь

Полиоловый путь в норме является практически побочным путем метаболизма глюкозы в клетках. Это связано с тем, что альдозоредуктаза, которая является первым ферментом пути, имеет чрезвычайно низкое сродство к глюкозе. Фермент катализирует восстановление глюкозы до многоатомного спирта сорбита с использованием НАДФН в качестве кофермента. Считается, что при нормогликемическом состоянии глюкоза не метаболизируется альдозоредуктазой, а полностью используется в гликолизе. Однако при гипергликемии возрастает роль полиолового пути пропорционально концентрации глюкозы в крови, что приводит к увеличенной продукции сорбита и усиленному расходованию НАДФН. НАДФН играет важную роль в поддержании клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза, включая функционирование системы глутатиона, поскольку требуется для работы глутатионредуктазы (ГР), регенерирующей восстановленную форму глутатиона при активном его использовании на фоне ОС. Кроме того, при активном использовании GSH снижается активность глутатионпероксидазы (ГПО) – одного из ключевых ферментов системы антиоксидантной защиты. Таким образом, на фоне неэффективного использования ценного кофермента НАДФН снижаются возможности основных метаболических путей, требующих этого кофермента, в том числе связанных с работой систем поддержания прооксидантно-антиоксидантного баланса [Е.И. Абашова и соавт., 2019; М.А. Даренская и соавт., 2021].

Вторым ферментом полиолового пути является сорбитолдегидрогеназа, которая катализирует превращение сорбита во фруктозу с использованием НАД⁺ в качестве кофермента. Аналогично изменению активности альдозоредуктазы, активация полиолового пути при гипергликемическом

состоянии увеличивает активность сорбитолдегидрогеназы, что приводит к образованию большого количества фруктозы, которая легко фосфорилируется и гидролизуется до глицеральдегид-3-фосфата и дигидроксиацетон-3-фосфата. Как уже указывалось, накопление триозофосфатов способствует образованию предшественника AGE – метилглиоксаля посредством аутоокисления и активации пути РКС путем образования вторичного мессенджера DAG. Эти явления в совокупности способствуют развитию ОС в клетке [O. Aouacheri et al., 2015; Е.Н. Купцова, Л.А.Ботвинева, 2020].

6. Изменения сигнальных путей инсулина на фоне окислительного стресса

Нарушение передачи сигнального пути инсулином в клетки связано с развитием ОС. Более того нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса связаны также с контролем синтеза и секреции инсулина в бета-клетках островкового аппарата поджелудочной железы. Секреция инсулина бета-клетками зависит от работы фермента глюкокиназы. По мере увеличения концентрации глюкозы в крови скорость ее поглощения бета-клетками повышается, запускается процесс секреции инсулина. Глюкокиназа имеет высокое сродство к глюкозе при высокой ее концентрации, в результате реакции фермент легко фосфорилирует глюкозу до глюкозо-6-фосфата, запуская дальнейшие ее превращения в гликилитическом пути, связанном с генерацией АТФ. Высокий уровень внутриклеточного АТФ закрывает АТФ-чувствительный K^+ канал (K^+ATP) и одновременно способствует притоку Na^+ в клетку, что приводит к деполяризации мембраны и последующему открытию потенциалзависимых кальциевых Т-типа (Ca^{2+}) и натриевых (Na^+) каналов. Приток Na^+ и Ca^{2+} в клетку вызывает дальнейшую еще более глубокую деполяризацию мембраны. В конечном итоге повышенный уровень внутриклеточного Ca^{2+} способствует слиянию инсулинсодержащих секреторных гранул с плазматической мембраной и

последующему высвобождению инсулина [A.F. Stewart et al., 2015]. В дальнейшем инсулин с током крови транспортируется к органам-мишеням, где он связывается со своими рецепторами для реализации эффектов влияния на обмен веществ. Комплекс рецептор-инсулин запускает каскад событий, характеризующихся серией фосфорилирования протеинкиназ.

Было установлено, что ОС, связанный с развитием гипергликемии, активирует разобщающий белок-2 (UCP-2) и, таким образом, снижает соотношение АТФ / АДФ [C.T. Holley et al., 2015]. На этом фоне наблюдается ингибирование АТФ-зависимого каскада событий, ведущих к секреции, высвобождению и действию инсулина. Кроме того, описано множество механизмов того, как окислительные повреждения бета-клеток, вызванные АФК и АФА на фоне гипергликемии, нарушают синтез и секрецию инсулина. Имеются данные, свидетельствующие о том, что вызванные ОС нарушения функции бета-клеток играют важную роль в патогенезе СД 1-го и 2-го типов. Опосредованные гипергликемией нарушения биоэнергетики в бета-клетках могут вызывать изменение формы, объема и функции митохондрий, что может разобщать АТФ-зависимые K^+ каналы и приводить к нарушению стимулируемой глюкозой секреции инсулина [F. Prattichizzo et al., 2018].

Известны и другие механизмы, посредством которых ОС нарушает процесс передачи гормонального сигнала инсулином. Так показано, что ОС нарушает транслокацию стимулированного инсулином транспортера глюкозы (GLUT4) и активность протеинкиназы в адипоцитах. Также сообщалось о взаимодействии, вызванном Ос, между PI3-киназа-зависимым сигнальным путем и активацией p38 MAPK. Помимо пути Сb1, PI3-киназа и p38 MAPK являются основными сигнальными путями, активируемыми при действии инсулина. Совместные эффекты этих путей направлены на стимуляцию GLUT 4 и использование глюкозы для синтеза белков, липидов и гликогена в клетках-мишенях. ОС вызывает дефосфорилирующую дезактивацию этих путей за счет стимуляции активности фосфатаз, таких как

протеин-тирозинфосфатаза 1В (PTP1B) и SH₂-содержащая тирозин-протеинфосфатаза (SHO₂).

Концентрация оксида азота (NO) играет важную регуляторную роль в активности глюкокиназы поджелудочной железы. Одним из возможных механизмов регуляции является S-нитрозилирование фермента, на фоне которого увеличивается секреция инсулина. Однако интенсификация продукции NO на фоне ОС связано со снижением внутриклеточного АТФ и ингибированием передачи сигналов инсулина. Кроме того, окислительный стресс, стимулируемый гипергликемией, активирует несколько чувствительных к стрессу сигнальных путей, приводящих к активации фактора транскрипции NF-κB, молекулы внутриклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекул воспаления, таких как индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS), комплекс гистосовместимости класса II. Эти процессы способствуют нарушению секреции инсулина и передачи его сигнала в клетки-мишени [M.I. Osasenaga, 2018].

1.3. Роль окислительного стресса при гипотиреозе

Гипотиреоз – распространенное эндокринное заболевание, которое преимущественно встречается у женщин. Гипотиреоз, как и метаболический синдром, тесно связаны с атеросклерозом и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, хотя молекулярные аспекты взаимодействий не до конца ясны. Факторы риска развития атеросклероза включают компоненты метаболического синдрома: инсулинорезистентность, дислипидемия, центральное ожирение, гипертония, а также курение и малоподвижный образ жизни [B.N. Zordoky et al., 2015; M. Lu et al., 2015; A. Jabbar et al., 2017]. Прогрессирование субклинической формы гипотиреоза характеризуется нарушением липидного обмена, окислительным стрессом и воспалением. На этом фоне активно развивается эндотелиальная дисфункция,

предшествующая развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Клинические и экспериментальные исследования подчеркивают критическую роль оксида азота (NO) как надежного биомаркера при субклинической и явной форме гипотиреоза. Это связано со многими физиологическими эффектами NO, который оказывает влияние на тонус сосудов, контролирует адгезию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов. Сниженная продукция NO в сосудистой стенке является основным фактором и маркером эндотелиальной дисфункции [M. Lu et al., 2015]. Различные гормоны, в том числе гормоны щитовидной железы, регулируют активность синтазы оксида азота (NOS) и продукцию NO, а измененный уровень NO связан с дисфункцией щитовидной железы [J. Stanimirovic et al., 2016; E. Sudar-Milovanovic et al. 2017; Z.M. Gluvic et al., 2019].

На фоне явного или субклинического гипотиреоз развиваются сердечно-сосудистые заболевания, основным патогенетическим звеном при этом является дисфункция эндотелия, вследствие индукции воспаления, дислипидемии, окислительного стресса и артериальной гипертензии [S. Panda et al., 2021].

1.4. Развитие окислительных нарушений и антиоксидантная терапия у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза

Развитие нарушений окислительного гомеостаза у больных ВЗОМТ, что подтверждается вышеописанными литературными данными, является обоснованием необходимости проведения антиоксидантной коррекции [О.А. Пересада и соавт., 2012; J. Donnez et al., 2016; И.М. Быков и соавт., 2018]. Действительно, существует большое количество свидетельств, что на фоне традиционной терапии дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы сохраняется, а дополнительная антиоксидантная коррекция

способствует его нормализации [А.С. Nsonwu-Anyanwu et al., 2011; В.Е. Балан и соавт., 2017; Н.В. Кириллова и соавт., 2017; И.А. Егорова и соавт., 2018; В.М. Краснова и соавт., 2018]. Для коррекции окислительного стресса в исследованиях различных авторов использовали такие средства антиоксидантной направленности действия как аскорбиновая кислота, цитофлавин, тиотриазолин, токоферол, ретинол, тиосульфат натрия и другие [Л.И. Колесникова и соавт., 2013; И.А. Сальникова, Е.В. Уварова, 2019; Т.Г. Мелконьянц и соавт., 2020; I. Vukov et al., 2021]. Серосодержащие антиоксиданты традиционно используются как соединения, обладающие высокой восстановительной способностью, характеризующейся наиболее низким значением Red-Ox потенциала среди веществ биологических систем. В частности, среди эндогенных антиоксидантов глутатион – наиболее мощный регулятор клеточного окислительно-восстановительного гомеостаза, способный как обезвреживать свободные радикалы и продукты их метаболизма, так и участвовать в регенерации других компонентов системы антиоксидантной защиты. Для метаболической поддержки функционального состояния системы антиоксидантной защиты у больных сальпингофоритом ранее использовали тиотриазолин (рисунок 1.1).

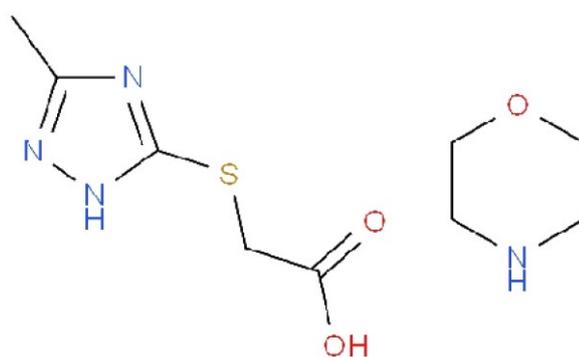


Рисунок 1.1 – Структура тиотриазолина
(морфолиний 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат)

Использование тиотриазолина по данным [М.С. Чурикова, Г.О. Гречканев, 2013; Г. Гречканев и соавт., 2015; И.Ф. Беленичев и соавт.,

2019] позволило достичь результата снижения уровня свободнорадикальных процессов по данным хемилюминесцентного анализа и накопления продуктов перекисного окисления липидов, усиления активности системы антиоксидантной защиты, что подтверждалось ростом активности супероксиддисмутазы и каталазы в крови больных после курса терапии. Нормализация дисбаланса окислительного гомеостаза и снижение интенсивности воспаления на местном уровне – по данным лабораторных маркеров, определенных в вагинально-цервикальном смыве, наблюдалась на фоне введения другого энерготропного препарата – «Цитофлавин» [А.А. Конопля и соавт., 2015]. В частности, наблюдалось снижение уровня ИЛ-8, С4-компонента системы комплемента, неоптерина и противовоспалительных цитокинов, снижалась концентрация малонового диальдегида и других промежуточных метаболитов перекисного окисления липидов, выражено увеличивалась активность супероксиддисмутазы и каталазы.

На кафедре фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России ранее проводились исследования по эффективности использования ретинола, токоферола и тиосульфата натрия в составе комплексной терапии у больных ВЗОМТ, включая хроническую воспалительную болезнь матки, сальпингит и оофорит, а также их сочетанное течение. Были получены убедительные данные свидетельствующие о том, что самостоятельно или на фоне традиционной антимикробной и противовоспалительной терапии нарушения окислительного гомеостаза и эндогенная интоксикация полностью не нормализуются, но при антиоксидантной поддержке наблюдается полное восстановление функциональной активности системы антирадикальной защиты и системы детоксикации.

Течение воспалительных заболеваний органов малого таза на фоне метаболического синдрома или гипотиреоза дополнительно нагружает

метаболические системы нарушениями прооксидантной направленности, ввиду описанных выше механизмов развития окислительного стресса при рассматриваемых сопутствующих заболеваниях. Более того, окислительный стресс считается одним из ключевых патобиохимических звеньев в прогрессировании метаболического синдрома и гипотиреоза, а также развитии осложнений [О.П. Виноградова и соавт., 2013; Н. Isik et al., 2016]. Использование в таких клинических ситуациях антиоксидантов, например, липоевой кислоты, имеет широкую доказательную базу. С учетом вышеизложенного представляет существенный интерес исследование особенностей метаболических нарушений на фоне воспалительных заболеваний органов малого таза с сопутствующим течением метаболического синдрома или гипотиреоза, а также обоснование использования средств антиоксидантной направленности.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования (общая характеристика групп испытуемых лиц)

Исследование проведено с участием 110 испытуемых лиц женского пола, разделенных на 4 группы (рисунок 2.1).

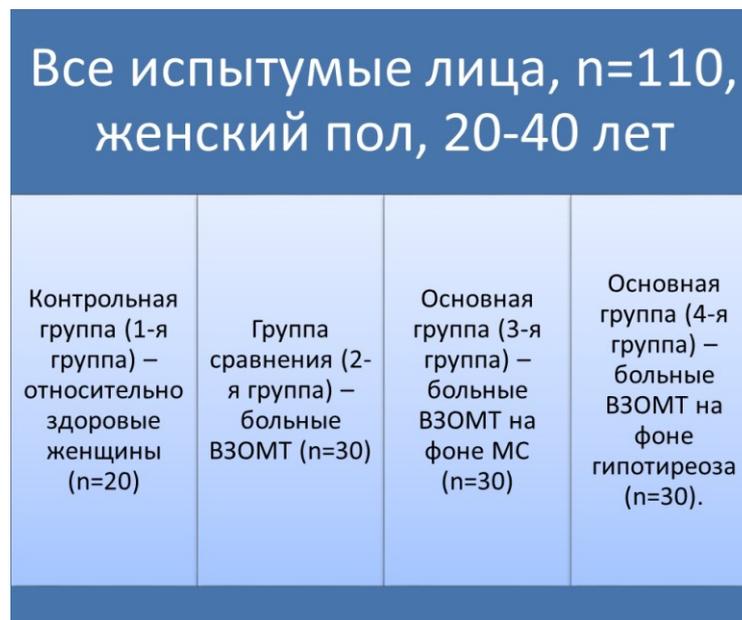


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования: распределение испытуемых лиц по группам

Контрольная группа (1-я группа) – относительно здоровые женщины (n = 20), наблюдавшиеся в клинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России по программе диспансеризации. Отношение испытуемых лиц к данной категории практически здоровых было подтверждено врачом терапевтом и гинекологом, и было основано на данных сбора анамнеза, общеклинических результатов исследований, результатов лабораторных и инструментальных данных, включенных в формат проведения диспансеризации определенной возрастной группы населения.

Группа сравнения (2-я группа) – больные ВЗОМТ (n = 30). Нозологическая форма больных, включенных в эту группу, согласно

МКБ-10: хроническая воспалительная болезнь матки. Больные были включены во 2-ю группу после исключения эндокринных нарушений или других соматических заболеваний, не затрагивающих органы малого таза. Верификация диагноза выполнялась профильными специалистами врачами акушерами-гинекологами на основании данных анамнеза, характерных клинических симптомов, микроскопии мазков из влагалища, шейки матки и уретры, результатов посевов на условно-патогенную микрофлору, трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза, гистологического исследования биоптата эндометрия [Н.В. Зароченцева и соавт., 2013].

Основная группа (3-я группа) – больные ВЗОМТ с сочетанным течением метаболического синдрома ($n = 30$). Больные были включены в данную группу на основании установления диагноза акушерами-гинекологами совместно со специалистами эндокринологами. Для диагностики метаболического синдрома использовали основной критерий – центральный (абдоминальный) тип ожирения и дополнительные критерии, включающие оценку уровня триглицеридов, холестерина ЛПВП и ЛПНП в крови, уровня артериального давления и выполнение теста с сахарной нагрузкой.

Основная группа (4-я группа) – больные ВЗОМТ с сочетанным течением гипотиреоза ($n = 30$). Больные были включены в данную группу акушерами-гинекологами совместно со специалистами эндокринологами на основании определения уровня тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы в крови. Больные, включенные в данную группу, получали гормон-заместительную терапию препаратами L-тироксина, поэтому течение эндокринного заболевания соответствовало компенсированной форме и не сопровождалось характерной клинической симптоматикой. Содержание тиреотропного гормона и свободного тироксина в крови больных соответствовало нормальным значениям: 0,3–3 мкМЕ/мл для уровня ТТГ и 10–23,3 пмоль/л для сТ4.

Для оценки эффективности дополнительной антиоксидантной коррекции в сравнении с традиционной схемой терапии больные 2-4-й групп были разделены методом простой рандомизации на две подгруппы по 15 испытуемых лиц. Больные 1-й подгруппы (подгруппы 2-1, 3-1 и 4-1) получали лечение согласно традиционной схеме терапии, без дополнительного использования средств антиоксидантной направленности действия. Больным 2-й подгруппы (подгруппы 2-2, 3-2 и 4-2) дополнительно к традиционной схеме терапии назначали липоевую кислоту (1200 мг/сутки), убихинон (коэнзим Q₁₀, 500 мг/сутки), витамины А (ретинол, 55 мг/сутки) и Е (α -токоферол, 100 мг/сутки).

Традиционная схема лечения включала проведение антибактериальной терапии (метронидазол и антибиотики), введение противогрибковых средств, нестероидных противовоспалительных средств и местную терапию – санацию влагалища антибактериальными средствами. Больные с сочетанным течением гипотиреоза дополнительно получали левотироксин натрия в дозировке от 50 до 150 мкг в зависимости от степени гормональной недостаточности [А.М. Зиганшин, В.А. Мудров, 2019].

Для оценки изменений биохимических показателей в динамике проведения традиционной терапии и эффективности антиоксидантной коррекции осуществляли забор цельной гепаринизированной крови до начала лечения и через 3 месяца (рисунок 2.2).

Для повышения качества исследования и получения более однородных результатов в группах испытуемых лиц, а соответственно и более однородных выборок, что облегчает их статистическую обработку, были обозначены критерии включения и критерии исключения испытуемых лиц:

Критерии включения: возраст 20–40 лет; индекс массы тела для больных 2-й группы 20–25, для остальных – любой ИМТ; верифицированные специалистами диагнозы: метаболический синдром, гипотиреоз, ВЗОМТ на основании критериев диагностики.



Рисунок 2.2 – Дизайн исследования (этапы проведения исследования)

Критерии исключения: наличие любых эндокринных нарушений, не относящихся к исследуемым; любые другие острые или хронические заболевания в фазе обострения, кроме ВЗОМТ; наличие онкологических заболеваний; тяжелые неврологические (эпилепсия) и психические заболевания, алкоголизм; беременность и лактация; прием биологически активных добавок, лекарственных трав.

Исследование проведено на базе стационара дневного пребывания и клинико-диагностического отделения Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации ВМА (Форталева, 2013) и Федеральном законе Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Соответствие дизайна исследования данным этическим принципам было рассмотрено независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, на котором было одобрено выполнение запланированных работ (протокол заседания № 81 от 11 ноября 2019 года). Перед включением испытуемых лиц в исследование они получали все необходимую информацию, включающую

суть работы, цели и задачи, возможные риски. Включение конкретного больного или относительно здорового добровольца в контрольную группу производилось только после получения добровольного информированного согласия участия в исследовании.

2.2. Дизайн лабораторной части исследования

Определение особенностей течения ВЗОМТ на фоне эндокринных нарушений и оценка эффективности метаболической коррекции основывалась на проведении общеклинических лабораторных исследований (ОАК, ОАМ, стандартные биохимические исследования показателей углеводного, липидного, белкового, электролитного обмена), определении показателей функционального состояния прооксидантно-антиоксидантной системы, маркеров эндогенной интоксикации и статистической обработки полученных данных (рисунок 2.3). Вышеперечисленные показатели определяли в плазме крови и трижды отмытой эритроцитарной взвеси испытуемых лиц.

Лабораторные исследования			
общеклинические лабораторные исследования: ОАК, ОАМ. Определение гормонального баланса у больных с гипотиреозом.	биохимические исследования показателей углеводного (глюкоза), липидного (общий холестерин, холестерин ЛПВП и ЛПНП, триглицериды) и белкового (общий белок, альбумины) обмена	определение показателей прооксидантно-антиоксидантной системы (общая АОА, SH-группы, глутатион, активность КАТ, СОД, ГПО и ГР, ТБК-РП, диеновые и триеновые конъюгаты, продукты ОМБ)	определении показателей эндогенной интоксикации (вещества со средней и низкой молекулярной массой, флуоресцентные параметры плазмы крови, С-реактивный белок)

Рисунок 2.3 – Дизайн лабораторной части исследования

Лабораторные исследования были выполнены на базе лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии и клинико-диагностической лаборатории Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

2.2.1. Общеклинические лабораторные исследования

Выполнение ОАК или ОАМ преследовало стандартные цели оценки общего состояния больного до и после лечения. В частности, по уровню лейкоцитоза судили о выраженности воспалительного процесса, а изменения содержания эритроцитов, гемоглобина, цветового показателя и других, связанных параметров, помогали в диагностике анемии, поскольку для больных ВЗОМТ характерны нарушения менструального цикла с увеличением риска развития железодефицитных состояний.

Оценка показателей обмена основных классов биомолекул была связана с поиском характерных нарушений метаболизма, развивающихся у больных с эндокринными нарушениями, такими как гипотиреоз или метаболический синдром. Для оценки углеводного обмена была определена концентрация глюкозы (GL1611), для оценки липидного обмена определяли концентрацию общего холестерина (CH3810), холестерина липопротеинов низкой (CH3841) и высокой (CH3811) плотности, а также содержания триглицеридов (TR1697). О состоянии белкового обмена судили по концентрации общего белка (TP245), мочевины (UR7976) и креатинина (CR2336) в плазме крови. Определение представленных субстратов осуществляли с использованием автоматического биохимического анализатора Super Z (Китай) и наборов реагентов фирмы Randox (Великобритания). Артикулы реагентов указаны в скобках.

У больных гипотиреозом также определяли такие параметры гормонального баланса сыворотки крови как уровень тиреотропного

гормона, содержание свободного тироксина и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) иммуноферментным методом с использованием мультимодального планшетного ридера FluostarOmega (BMG, Германия).

2.2.2. Исследование показателей состояния прооксидантно-антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации

Исследование показателей прооксидантно-антиоксидантной системы было выполнено с учетом некоторых особенностей данного звена. Ключевой особенностью является многоуровневость и многокомпонентность данной системы или подсистемы. Это ограничивает диагностические возможности какого-то одного маркера окислительного стресса или содержания эндогенного антиоксиданта. Поэтому в нашей работе мы определяли целый ряд маркеров, среди которых также можно выделить интегральные показатели, такие как общая антиоксидантная активность. Общую антиоксидантную активность определяли двумя способами: железо-восстанавливающим способом (Ferric reducing / antioxidant power: FRAP) и способом оценки радикальной сорбции (ABTS). Для регистрации оптического сигнала использовали спектрофотометр UNICO 2800 (США) [К. Popov et al., 2021].

Первый способ основан на восстанавливающей способности потенциальных антиоксидантов биожидкости [О. Kosakowska et al., 2018]. Согласно ему, на первом этапе осуществляли инкубацию образца биожидкости с реакционной смесью, содержащей ионы трехвалентного железа в ацетатном буферном растворе (рН 3,6) в течение 60-ти минут в термостате при 37 °С. После чего в реакционную смесь вносили хромоген, в качестве которого выступал 2,2'-дипиридил, образующий красное окрашивание при взаимодействии с ионами Fe^{2+} . Интенсивность окрашенного комплекса прямо пропорциональна содержанию антиоксидантных веществ в исследуемой жидкости (рисунок 2.4).

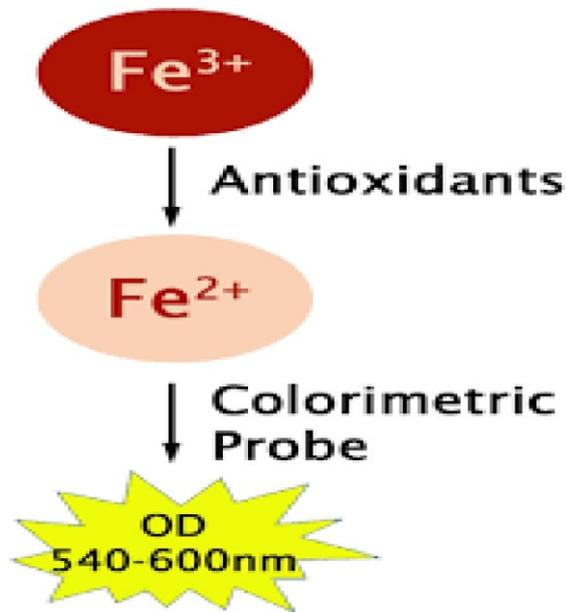


Рисунок 2.4 – Принцип определения железо-восстанавливающей способности (общей антиоксидантной активности) плазмы крови

Другим, также химическим, способом определения общей антиоксидантной активности является способ оценки радикальной сорбции, принцип которого наглядно проиллюстрирован на рисунке 2.5.

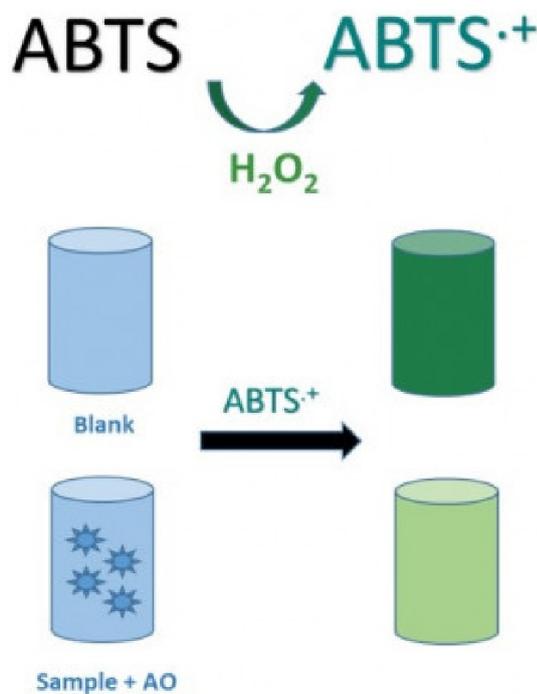


Рисунок 2.5 – Принцип определения общей антиоксидантной активности путем оценки радикальной сорбции.

Примечание: АБТС (ABTS) 2,2'-азино-бис-(3-этилбензтиозолин-6-сульфоукислота)

Согласно данному способу предварительно готовится раствор относительно стабильного радикала 2,2'-азино-бис-(3-этилбензтиозолин-6-сульфоукислоты) (ABTS), имеющего зеленую окраску, который перед исследованием разводится до оптимального значения оптической плотности (примерно 0,7 ед. оп. плотности). Затем в кювету с разведенным раствором ABTS вносится испытуемый образец биожидкости и регистрируется скорость снижения оптической плотности при 734 нм против холостой пробы, содержащей реакционную смесь и дистиллированную воду [I.R. Pyasov et al., 2020].

Определение общей антиоксидантной активности позволяет комплексно судить о состоянии системы антиоксидантной или антирадикальной защиты организма, поскольку отражает сразу содержание целого ряда веществ, обладающих непосредственной восстановительной способностью или способностью связывать свободные радикалы. Считается, что в основном анализируемый параметр обусловлен присутствием в крови тиолсодержащих соединений, таких как SH-групп белков, глутатион, липоевая кислота, других антиоксидантов – токоферола, ретинола и аскорбиновой кислоты, мочевоу кислоты и т.д.

В нашей работе были также отдельно определены концентрация глутатиона в эритроцитарной массе и общих тиоловых групп плазмы крови (рисунок 2.6). Определение обоих показателей было основано на способности их реагировать с 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойной кислотой (ДТНБ), известной также как реактив Эллмана, с высвобождением окрашенного в желтый цвет тионитрофенильного аниона, интенсивность окраски которого прямо пропорциональна содержанию SH-групп в исследуемом образце. При этом об изменениях уровня тиоловых групп судили в относительных величинах (е.о.п.), а для расчета концентрации глутатиона строили калибровочный график, для построения которого предварительно готовили растворы с известной концентрацией

определяемого трипептида [И.В. Веревкина и соавт., 1977; А.И. Карпищенко, 2002; К.А. Попов и соавт., 2017; И.М. Быков и соавт., 2018].

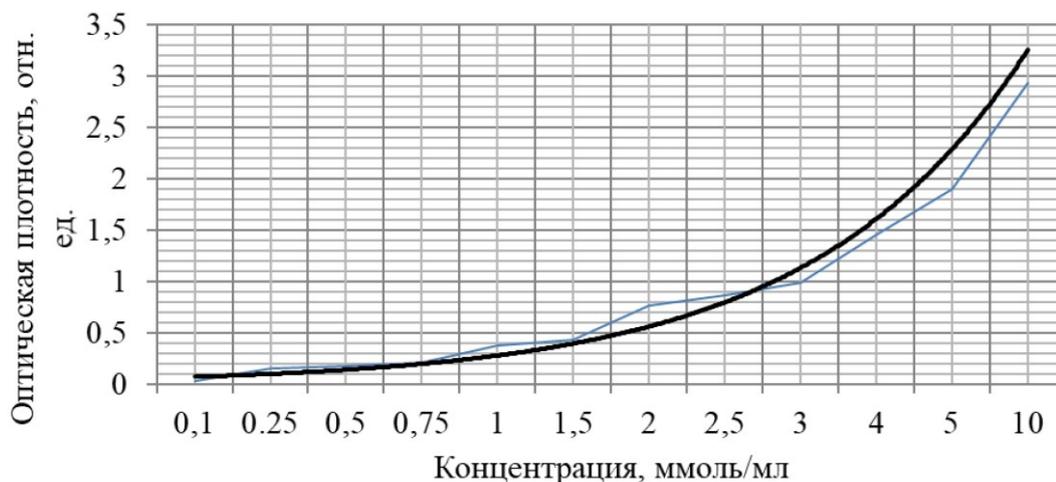


Рисунок 2.6 – Пример калибровочного графика для расчета концентрации восстановленного глутатиона

Определение активности ферментов системы антиоксидантной защиты было основано на стандартных кинетических методах, предполагающих оценку скорости расходования субстрата реакции или появления продукта. Активность каталазы определяли по скорости разрушения пероксида водорода при инкубации его в фосфатном буферном растворе рН 7,4 с образцом гемолизата. При этом в контрольную пробу предварительно вносили холодный раствор трихлоруксусной кислоты до конечной концентрации 5 %, что позволяло учесть вклад неферментативного диспропорционирования перекиси. О концентрации субстрата реакции судили по изменению оптической плотности в УФ-области при 260 нм, при которой пероксид водорода имеет максимум поглощения [А.И. Карпищенко, 2002].

Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методике, основанной на генерации супероксидного анион-радикала в тест-системе с оценкой скорости окисления кверцетина при внесении биожидкости, содержащей фермент. Для этого в реакционную смесь, содержащую кверцетин и гемолизат эритроцитов (1 : 100 с холодной дистиллированной

водой) в PBS буфере (рН 8,35) с азидом натрия и ЭДТА, вносили раствор N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина (ТМЭДА). Скорость окисления кверцетина, имеющего желтую окраску, отслеживали при 406 нм. Результаты исследования активности СОД выражали в процентах, отражающих меньшую долю окисленного субстрата в опытной пробе по отношению к контрольной пробе, содержащей дистиллированную воду, вместо гемолизата [В.А. Костюк и соавт., 1990; К.А. Попов и соавт., 2018].

Определение активности глутатионпероксидазы (ГПО) было основано на катализируемой ей реакции восстановления органических гидропероксидов с использованием глутатиона в качестве донора протонов и электронов. В тест-системе для определения активности ГПО использовали гидропероксид трет-бутила, реакцию останавливали внесением трихлоруксусной кислоты, под действием которой денатурирует фермент. После остановки реакции определяли концентрацию глутатиона, вносимого еще до начала реакции в избытке – в известной концентрации. Определение концентрации глутатиона осуществляли по описанному выше способу, основанному на реакции с 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойной кислотой). В результате сравнения скорости расходования глутатиона в присутствии активного фермента в составе исследуемого гемолизата или в условии предварительной инактивации фермента, рассчитывали активность ГПО, которую выражали в ммоль/л глутатиона, расходуемого за 1 минуту реакции [А.И. Карпищенко, 2002; И.М. Быков и соавт., 2018].

Активность глутатионредуктазы (ГР) определяли по способу, основанному на определении скорости окисления НАДФН в реакции восстановления (регенерации) окисленной формы глутатиона. Глутатион (GSH) – тиолсодержащий трипептид, способный обратимо участвовать в окислительно-восстановительных реакциях, переходя в дисульфидную окисленную форму (GSSG). За счет регенерации ее ферментом ГР он может

использоваться многократно, в том числе в реакциях регенерации других эндогенных антиоксидантов организма, таких как аскорбиновая кислота. Для определения активности ГР в реакционную смесь, содержащую избыток окисленного глутатиона и гемолизат эритроцитов в фосфатном буферном растворе рН 6,5 вносили раствор НАДФН и следили за изменением экстинкции реакционной смеси при 340 нм (максимум поглощения НАДФН). Для расчета активности фермента использовали данные оптической плотности, полученные с разницей в 3 минуты [А.И. Карпищенко, 2002].

Для характеристики интенсивности свободнорадикальных процессов определяли содержание ТБК-реактивных продуктов, диеновых и триеновых конъюгатов – конечных и промежуточных продуктов перекисных модификаций липидов, а также концентрацию битирозина – продукта окисления белков.

Определение уровня ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП), или содержания малонового диальдегида – основного определяемого субстрата в данной тест-системе, основано на способности карбонильных продуктов окислительных модификаций при высокой температуре (около 100⁰С) реагировать с 2-тиобарбитуровой кислотой с образованием интенсивно окрашенного кирпично-красного продукта. Интенсивность окраски, регистрируемая при 450 и 532 нм в данном случае прямо пропорциональна содержанию продуктов перекисного окисления липидов. В некоторых случаях определяемый показатель характеризуют как концентрацию малонового диальдегида, однако это не совсем справедливо. Для более объективного определения содержания малонового диальдегида требуются методики, предполагающие предварительное хроматографическое разделение смеси с последующей идентификацией индивидуальных компонентов. Тем не менее для решения рутинных задач достаточно определить суммарное содержание ТБК-реактивных продуктов, также

информативно отражающих уровень окислительного стресса [В.С. Камышников, 2004].

Определение конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов (диеновые и триеновые конъюгаты, ДК и ТК) выполняли после экстрагирования их смесью гептан:изопропанол 1 : 1. После экстракции осуществляли отбор верхнего гептанового слоя с фотометрированием опытной пробы против контроля (дистиллированная вода вместо образца биожидкости) при 233 нм и 273 нм.

Для определения содержания остатков битирозина – продукта окислительных модификаций белков, использовали его флуоресцентные свойства. Интенсивность флуоресценции разбавленной в 50 раз плазмы крови измеряли на длинах волн возбуждения и испускания флуоресценции 325 нм и 418 нм соответственно [А. Mongirdiene et al., 2019]. Для регистрации интенсивности флуоресценции использовали спектрофлуориметр SM 2203 (Solar, Беларусь).

Оценку флуоресцентных свойств белков плазмы крови можно использовать в качестве косвенных маркеров эндогенной интоксикации, поскольку они могут существенно изменяться при связывании субстратов эндотоксикоза с различными участками на белках, что сопровождается изменением коружения основных эндогенных флуорофоров – остатков ароматических аминокислот: триптофан, тирозин и фенилаланин. В работе выполняли оценку интенсивности флуоресценции плазмы крови при возбуждении светом 280 нм и регистрации испускания флуоресценции в области 330 нм (рисунок 2.7). Кроме того, выполняли определение интенсивности зондовой флуоресценции с использованием 1-анилино-8-нафталинсульфоновой кислоты (1,8-АНС). При этом интенсивность флуоресценции регистрировали на длинах волн возбуждения и испускания флуоресценции 380 нм и 490 нм соответственно [С.В. Якубовский, С.В. Ткачев, 2008] (рисунок 2.8).

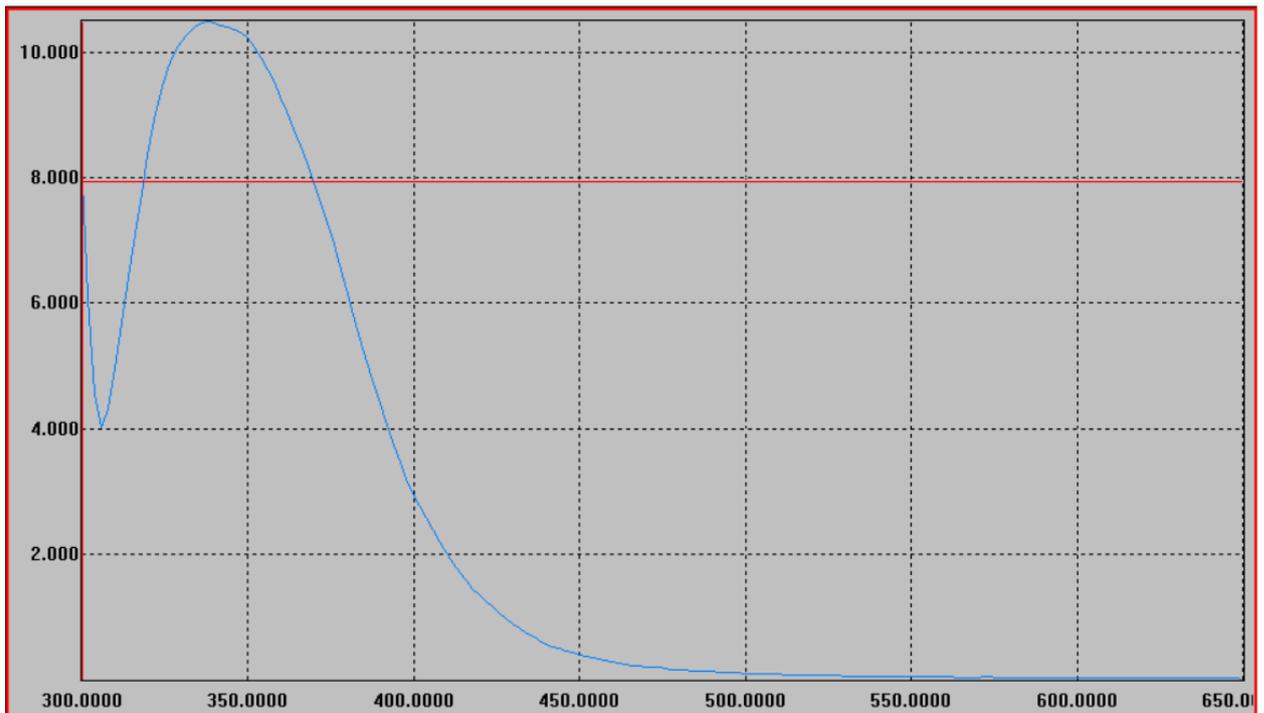


Рисунок 2.7 – Типичный спектр испускания собственной флуоресценции плазмы крови.
Длина волны возбуждения флуоресценции – 280 нм

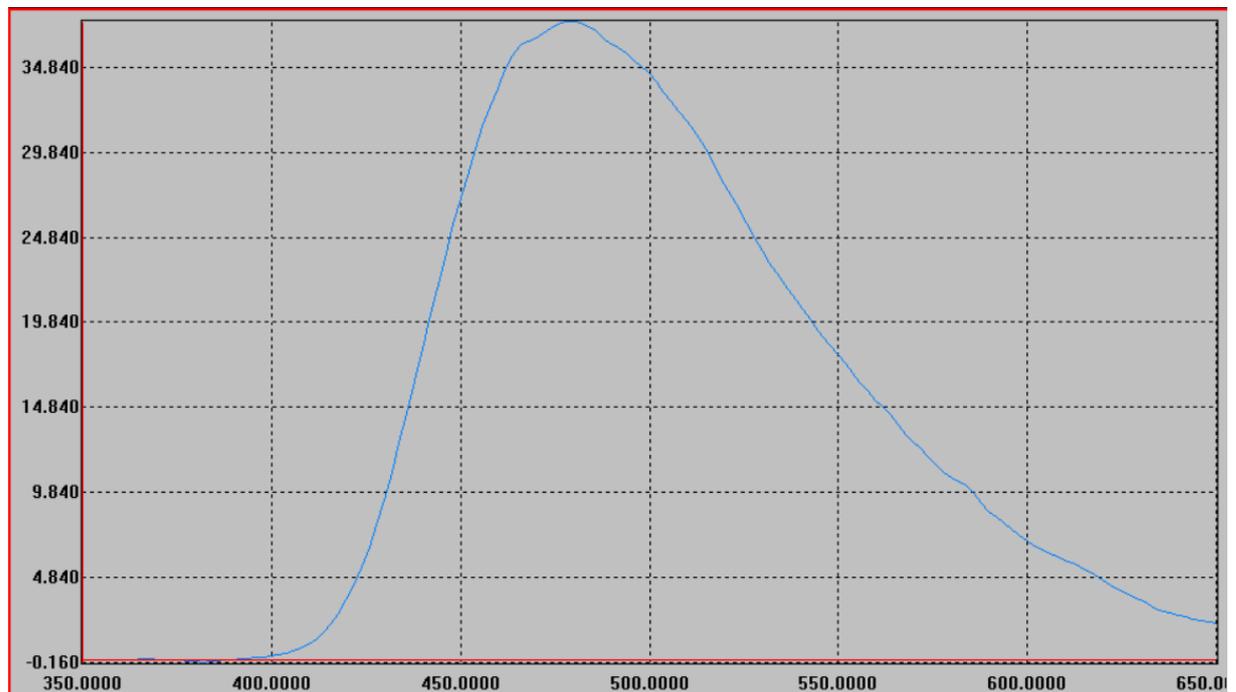


Рисунок 2.8 – Спектр испускания флуоресценции зондом 1,8-АНС в растворе белка.
Длина волны возбуждения флуоресценции – 380 нм

Традиционным и высокоинформативных маркером эндогенной интоксикации является концентрация веществ со средней и низкой

молекулярной массой (ВСиНММ) – собирательное понятие, включающее органические компоненты плазмы крови или эритроцитарной взвеси, оставшиеся после депротенизации трихлоруксусной кислотой. Содержание ВСиНММ определяется как площадь под кривой УФ-спектра, регистрируемого в области 238–298 нм. При этом отдельное определение рассматриваемого показателя плазмы крови и эритроцитарной взвеси позволяет оценить стадию (фазу) патологического процесса. Для выполнения методики к 250 мкл отмытой эритроцитарной взвеси добавляли 250 мкл физиологического раствора, далее к 500 мкл полученной суспензии эритроцитов и к 500 мкл плазмы крови добавляли 250 мкл 20 % раствора осадителя белка. После 15 минут инкубации и встряхивания для полноты осаждения белков образцы центрифугировали в течение 15 минут (3000 об/мин). Затем отбирали 250 мкл надосадочной жидкости и разбавляли 2,25 мл дистиллированной воды. Записывали УФ-спектр поглощения полученных образцов на длинах волн 238-298 нм против холостой пробы, содержащей только трихлоруксусную кислоту в той же концентрации, что и в опытных растворах [С.В. Якубовский, С.В. Ткачев, 2008].

Для характеристики эндогенной интоксикации у женщин исследуемых групп в крови определяли содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой [О.Н. Долгошапка и соавт., 2019]. Определение данного показателя осуществляли после депротенизации биожидкости трихлоруксусной кислотой путем регистрации оптической плотности раствора в УФ-области спектра света на длинах волн 238–298 нм.

2.2.3. Статистический анализ данных

Для статистической обработки полученных данных использовали программу Stat Plus for Windows (AnalystSoft Inc.), адаптированную для работы в Microsoft Excel. Для описательной статистики использовали медианные значения и квартили (1-й и 3-й). Применения данных параметров

было обусловлено отличием в ряде случаев характера распределения показателей от нормального закона по данным расчета критерия Шапиро-Уилка. Для оценки наличия статистически значимых различий между контрольной группой, группой сравнения и опытными группами испытуемых лиц рассчитывали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. При значении $p < 0,05$, проводили попарное сравнение с использованием критерия Манна-Уитни. Определение различий между показателями до и после лечения внутри одной группы больных осуществляли с помощью критерия Уилкоксона. Различия показателей при сравнении выборок каким-либо из параметров считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Особенности метаболических нарушений, развивающихся у больных ВЗОМТ, в основном обусловлены воспалением, которое проявляется на системном уровне и отражается изменениями показателей системы антиоксидантной защиты и маркеров окислительного стресса крови. Это обусловило основной акцент в исследовании на оценку именно таких маркеров. Кроме того, в работе проанализированы изменения метаболических показателей на фоне дополнительной антиоксидантной терапии, включающей использование липоевой кислоты, убихинона, ретинола и токоферола. Данные вещества относительно давно используются в гинекологической практике, а также в составе комплексной терапии некоторых заболеваний эндокринной системы, таких как сахарный диабет или гипотиреоз, тем не менее доказательная база их эффективности развита недостаточно. Проанализированные в данной главе больные с метаболическим синдромом также обусловили исследование липидного профиля, показателей белкового и углеводного обмена и их изменения на фоне антиоксидантной коррекции.

3.1. Общая характеристика метаболического профиля больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома

Известно, что метаболический синдром сопровождается выраженными нарушениями обмена веществ, что обусловило направление характеристики метаболического профиля 3-й группы испытуемых лиц, включающей оценку стандартных показателей обмена белков, липидов и углеводов.

Оценка белкового обмена включала определение концентрации общего белка, альбуминов, креатинина и мочевины в плазме крови (рисунок 3.1, таблица 3.1). Сравнение представленных показателей не выявило каких-либо особенностей у больных женщин 2-й или 3-й групп в отличие как друг от друга, так и в отличие от контрольной группы. Все показатели находились в пределах нормальной области, что было ожидаемо, так как первичны в данном случае все-таки нарушения липидного обмена.

Определение концентрации глюкозы также не выявило каких-либо особенностей группы больных ВЗОМТ на фоне метаболического синдрома (рисунок 3.2), хотя в отдельных ситуациях уровень гликемии у больных 3-й группы заметно превышал контрольные значения и достигал 6,5 ммоль/л. Тем не менее статистически значимых отличий анализируемого показателя 1-й и 3-й групп испытуемых лиц выявлено не было.

Оценка липидного профиля больных включала определение концентрации общего холестерина, холестерина ЛПВП и ЛПНП, а также содержания триглицеридов в плазме крови (таблица 3.2).

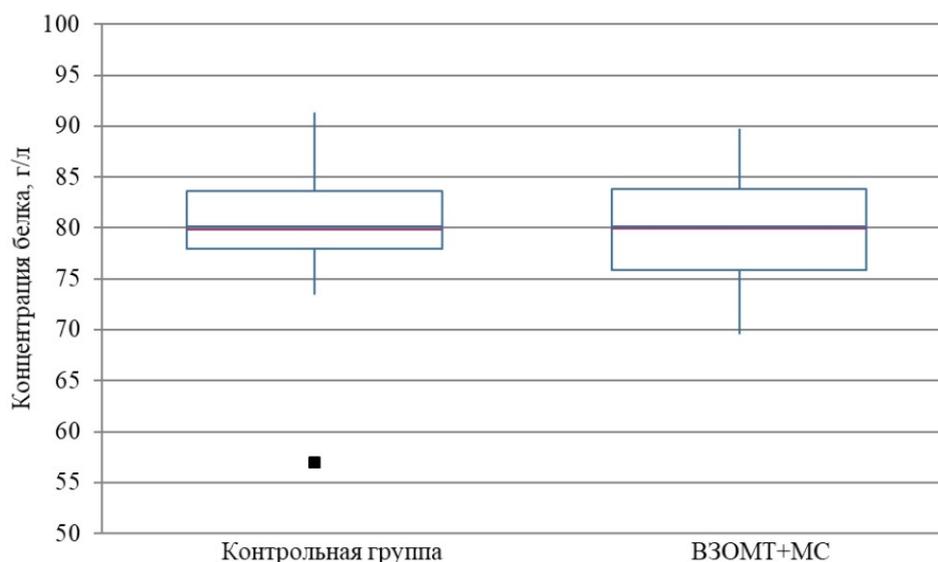


Рисунок 3.1 – Концентрация общего белка плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Me (Q1-Q3)).

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы.

Обозначения: ВЗОМТ+МС – больные воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома

Таблица 3.1 – Значения показателей белкового обмена у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Ме (Q1-Q3))

Показатели	Группы испытуемых лиц		
	1 (контроль)	2 (ВЗОМТ)	3 (ВЗОМТ+МС)
Общий белок, г/л	80,0 (75,6/83,3)	80,0 (77,4/83,3)	79,9 (77,4/83,4)
Альбумин, г/л	42,0 (38,8/45,0)	42,0 (39,0/45,1)	43,1 (40,1/45,6)
Креатинин, мкмоль/л	85,5 (78,4/88,3)	80,5 (75,3/88,0)	88,0 (82,0/92,0)
Мочевина, ммоль/л	4,5 (4,0/4,9)	4,9 (4,4/5,3)	4,5 (4,0/5,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 3-й групп между собой. Обозначения: 1 (контроль) – практически здоровые испытуемые лица женского пола, 2 (ВЗОМТ) – больные воспалительными заболеваниями органов малого таза, 3 (ВЗОМТ+МС) – больные воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома.

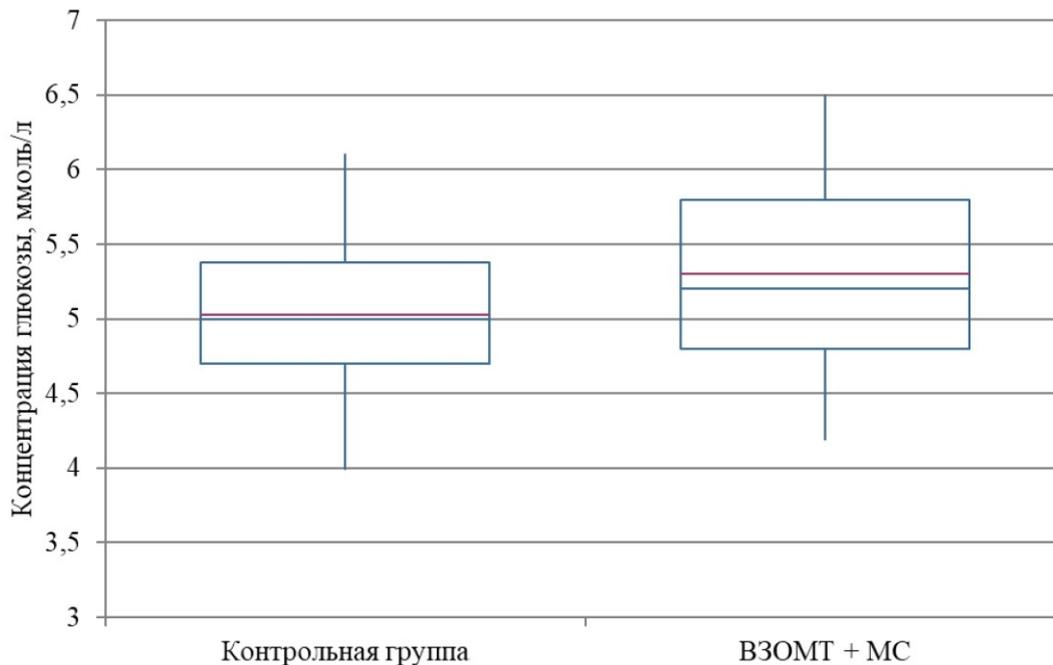


Рисунок 3.2 – Концентрация глюкозы в плазме венозной крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Ме (Q1-Q3)).

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы.
Обозначения: ВЗОМТ+МС – больные воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома

Таблица 3.2 – Показатели липидного профиля у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Me (Q1-Q3))

Показатели	Группы испытуемых лиц		
	1 (контроль)	2 (ВЗОМТ)	3 (ВЗОМТ+МС)
Общий холестерол, ммоль/л	4,1 (3,9/4,2)	4,0 (3,8/4,3)	5,0* [^] (4,6/5,3)
Холестерол ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,1/1,3)	1,3 (1,0/1,3)	1,4* (1,3/1,5)
Холестерол ЛПНП, ммоль/л	3,3 (3,0/3,5)	3,3 (3,0/3,5)	4,4* [^] (4,1/4,5)
Триглицериды, ммоль/л	1,3 (1,0/1,5)	1,2 (1,0/1,5)	2,4* [^] (2,1/2,6)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; [^] – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 3-й групп между собой. Обозначения групп как в таблице 3.1.

В результате оценки липидного профиля было установлено заметное превышение концентрации всех изученных метаболитов в плазме крови больных 3-й группы, относительно аналогичных значений группы практически здоровых добровольцев женского пола (таблица 3.2). При этом изученные параметры больных с изолированным течением ВЗОМТ не отличались от уровня контрольного показателя.

Концентрация холестерина в плазме крови больных ВЗОМТ на фоне метаболического синдрома превышала контрольные цифры на 22 % (таблица 3.2). Более детальный анализ липидного профиля показал, что увеличение концентрации холестерина в основном связано с накоплением его в составе липопротеинов низкой плотности. В этом случае параметр больных 3-й группы при поступлении в дневной стационар превышал значение соответствующего параметра 1-й группы на 30 %. Содержание холестерина в составе липопротеинов высокой плотности было также увеличенным и превышало контрольные цифры на 17 %. Уровень триглицеридов в плазме крови больных ВЗОМТ с сочетанным течением метаболического синдрома в 1,9 раза превышал значение аналогичного показателя контрольной группы.

Оценка выраженности воспалительного процесса у больных ВЗОМТ основывается на данных общего анализа крови, в частности традиционно обращают внимание на уровень лейкоцитоза, также оценивают содержание лейкоцитов в мазках, полученных из репродуктивного тракта женщин, а кроме того используют простой биохимический маркер – С-реактивный белок, один из белков острой фазы. Получены данные, указывающие на увеличение рассматриваемого маркера у больных 2-й и 3-й групп. На рисунке 3.3 можно отметить низкую специфичность данного показателя, так как у значительной части больных С-реактивных белок вовсе не определяется в плазме крови, тем не менее средние и медианные значения существенно превышают уровень контрольной группы.

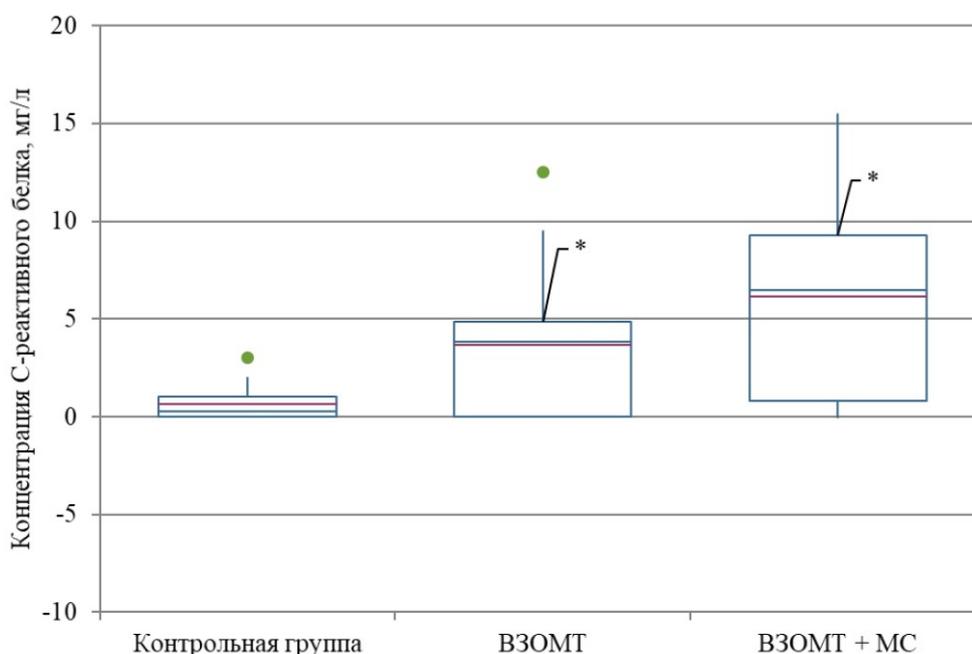


Рисунок 3.3 – Содержание С-реактивного белка в плазме крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Me (Q1-Q3)). Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 3-й групп между собой.

Обозначения групп как в таблице 3.1

Это позволяет использовать С-реактивный белок как показатель выраженности воспалительного процесса для динамического мониторинга в тех ситуациях, когда он определяется в концентрации около 5 мг/л и выше.

Можно также отметить, что имеется тенденция к более заметному росту анализируемого белкового маркера у больных с сочетанным течением метаболического синдрома, тем не менее статистически значимых отличий между значениями параметра больных 2-й или 3-й групп выявлено не было.

3.2. Состояние антиоксидантной системы крови и эндогенной интоксикации у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома

Определение состояния окислительного гомеостаза основывалось на ряде параметров, характеризующих обе стороны прооксидантно-антиоксидантного баланса. Для оценки состояния эндогенной системы антиоксидантной защиты в первую очередь была определена общая антиоксидантная активность двумя принципиально разными способами, однако результаты практически совпали (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Общая антиоксидантная активность плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Me (Q1-Q3))

Показатели	Группы испытуемых лиц		
	1 (контроль)	2 (ВЗОМТ)	3 (ВЗОМТ+МС)
АОА FRAP, ммоль/л вит С	1,50 (1,44/1,54)	1,16* (1,10/1,25)	0,85*^ (0,82/0,96)
АОА ABTS, ммоль/л вит С	0,40 (0,38/0,42)	0,36* (0,33/0,39)	0,30*^ (0,28/0,34)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 3-й групп между собой. Обозначения групп как в таблице 3.1.

Определение данной характеристики железо-восстанавливающим способом показало сниженные значения относительно контрольной группы у больных 2-й и 3-й групп на 23 % и 42 % соответственно. Способность плазмы

крови к радикальной сорбции АВТС также была снижена, но в меньшей степени – на 10 % и 25 % соответственно для больных 2-й и 3-й групп. При этом в обоих случаях были зарегистрированы статистически значимо более низкие значения анализируемых показателей у больных с сочетанной формой заболевания.

Оценка тиолового метаболизма показала и в данном случае наличие статистически значимых изменений как относительно 1-й группы, так и между группами больных с изолированной или сочетанной формой патологии. Концентрация SH-групп в плазме крови был снижен на 15 % относительно контроля только у больных ВЗОМТ с сочетанным течением метаболического синдрома. Основные параметры метаболизма тиолсодержащего трипептида глутатиона были изменены у больных и 2-й и 3-й групп в эритроцитарной взвеси. Так концентрация восстановленной формы глутатиона у больных с изолированной формой патологии была на 15 % ниже контроля, а для больных 3-й группы было характерно еще более значительное снижение анализируемого маркера – на 25 % относительно контроля или на 12 % ниже показателя больных 2-й группы.

Активность ферментов системы глутатиона имела тенденцию к увеличению в эритроцитарной взвеси обеих групп больных (таблица 3.4). У больных изолированной формой хронической воспалительной болезни матки на этапе поступления в стационар было определено увеличенное значение активности обоих изученных ферментов – ГПО и ГР. Активность ГПО в данном случае была выше уровня аналогичного показателя испытуемых лиц 1-й группы на 27 %, а активность ГР – на 30 %. У больных ВЗОМТ с сочетанным течением метаболического синдрома относительно контрольной группы была определена увеличенная активность ГПО на 31 %, также, как и для больных 2-й группы, однако активность ГР была на уровне контрольной группы.

Таблица 3.4 – Изменения тиолового звена антиоксидантной системы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Me (Q1-Q3))

Показатели	Группы испытуемых лиц		
	1 (контроль)	2 (ВЗОМТ)	3 (ВЗОМТ+МС)
SH-группы белков плазмы крови, отн. ед.	0,62 (0,61/0,64)	0,61 (0,58/0,64)	0,53* [^] (0,52/0,55)
Глутатион, ммоль/мл	2,51 (2,42/2,64)	2,14* (2,05/2,23)	1,88* [^] (1,83/1,95)
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мл·мин	449,7 (420,9/475,8)	567,5* (544,3/604,3)	590,0* (558,7/618,8)
Глутатионредуктаза, мкмоль/мл·мин	540,3 (519,7/560,3)	708,5* (672,7/770,3)	520,0 [^] (499,2/540,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; [^] – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 3-й групп между собой. Обозначения групп как в таблице 3.1.

Активность каталазы, аналогично ферментам системы глутатиона, имела тенденцию к росту у больных 2-й и 3-й групп (таблица 3.5). Так у больных с изолированной формой ВЗОМТ каталазная активность эритроцитарной взвеси была на 18 % выше уровня контрольного значения аналогичного параметра. Для больных 3-й группы было характерно увеличенное на 13 % значение активности анализируемого фермента. Активность СОД наоборот была снижена в эритроцитарной взвеси больных 2-й группы на 17 %, а в биожидкости больных 3-й группы на 43 %.

Таблица 3.5 – Показатели ферментного звена антиоксидантной системы эритроцитарной взвеси больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Me (Q1-Q3))

Показатели (активность)	Группы испытуемых лиц		
	1 (контроль)	2 (ВЗОМТ)	3 (ВЗОМТ+МС)
Супероксиддистмутаза, % инг.	48,4 (46,0/50,1)	40,2* (38,7/43,3)	27,5* [^] (25,4/33,6)
Каталаза, ммоль/мл*мин	30,4 (29,6/31,1)	36,0* (35,0/37,7)	34,4* (32,6/35,8)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; [^] – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 3-й групп между собой. Обозначения групп как в таблице 3.1.

На фоне дисбаланса системы антиоксидантной защиты были определены изменения маркеров окислительного стресса, отражающие накопление продуктов свободнорадикальных повреждений. Содержание ТБК-реактивных продуктов, диеновых и триеновых конъюгатов – продуктов перекисного окисления липидов, было увеличено в эритроцитарной взвеси больных обеих рассматриваемых в этой главе групп (таблица 3.6). У больных 2-й группы концентрация ТБК-реактивных продуктов на 64 % превышала контрольные значения аналогичного параметра, а содержание диеновых и триеновых конъюгатов – на 38–43 %. Концентрация последних 2-х метаболитов в эритроцитарной взвеси больных 3-й группы была увеличена до уровня тех же значений, что были характерны для 2-й группы. Содержание ТБК-реактивных продуктов в крови больных с сочетанным течением метаболического синдрома в 2,3 раза превышало контрольные цифры, а также на 41 % было выше уровня значения аналогичного показателя больных 2-й группы.

Таблица 3.6 – Маркеры окислительных повреждений биомолекул у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Me (Q1-Q3))

Показатели	Группы испытуемых лиц		
	1 (контроль)	2 (ВЗОМТ)	3 (ВЗОМТ+МС)
ТБК-реактивные продукты, усл. ед.	0,64 (0,58/0,71)	1,08* (0,96/1,16)	1,55*^ (1,42/1,67)
Диеновые конъюгаты, усл. ед.	0,24 (0,20/0,26)	0,33* (0,31/0,35)	0,35* (0,31/0,37)
Триеновые конъюгаты, усл. ед.	0,14 (0,12/0,15)	0,20* (0,18/0,22)	0,22* (0,19/0,24)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 3-й групп между собой. Обозначения групп как в таблице 3.1.

К продуктам окислительных модификациям белков можно отнести остатки битирозина, достаточно стабильный маркер, длительное время сохраняющийся в крови. У больных изолированной формой заболеваний органов малого таза содержание остатков битирозина было увеличено

относительно контрольной группы на 29 %, а в группе больных с сочетанным течением метаболического синдрома – на 40 %. При этом значение анализируемого показателя больных 3-й группы было статистически значимо выше параметра 2-й группы (рисунок 3.4).

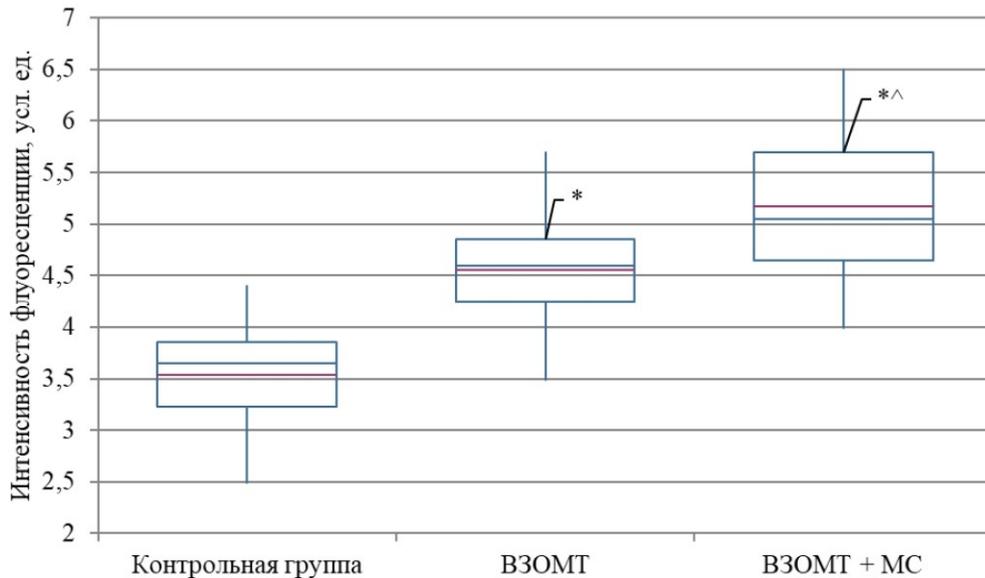


Рисунок 3.4 – Содержание остатков битирозина в плазме крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Me (Q1-Q3)). Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 3-й групп между собой.

Обозначения групп как в таблице 3.1

Состояние эндогенной интоксикации оценивали прежде всего по содержанию в компонентах крови веществ со средней и низкой молекулярной массой. В результате проведенных исследований было установлено увеличенное содержание токсических субстратов в отмытых эритроцитах больных 2-й группы, а также в плазме крови и эритроцитах больных 3-й группы (рисунок 3.5). В первом случае было зафиксировано увеличенное значение показателя больных 2-й групп на 29 %. У больных 3-й группы значение показателей плазмы крови и эритроцитов были выше значений соответствующих параметров контрольной группы на 36 % и 39 %. Кроме того, содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазме крови у больных 3-й группы на 22 % превышало значение аналогичного маркера больных 2-й группы.

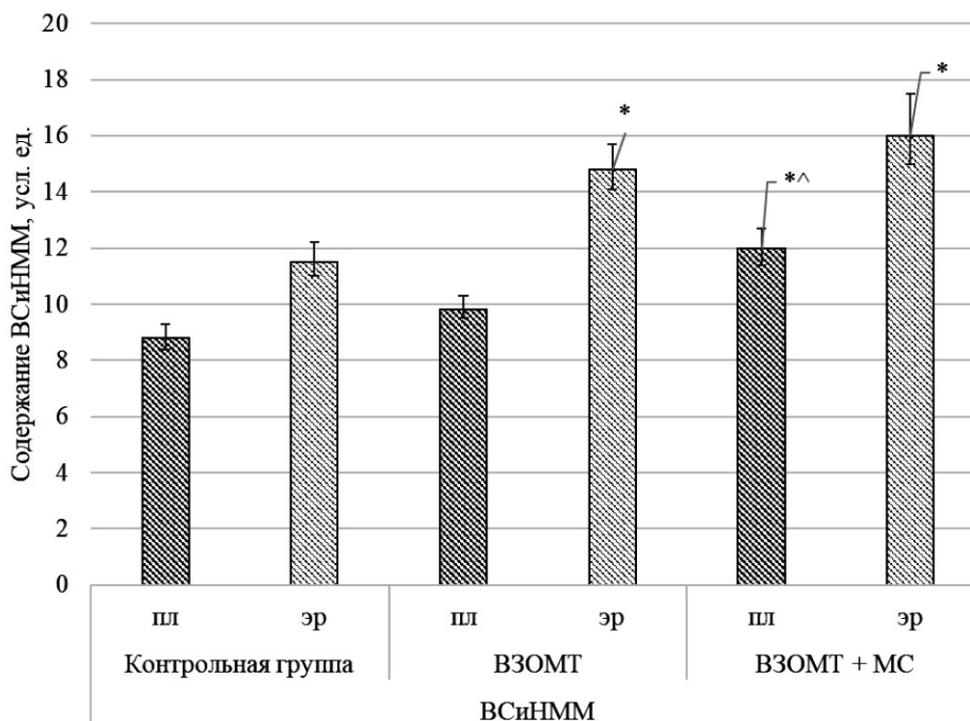


Рисунок 3.5 – Состояние эндогенной интоксикации у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Me (Q1-Q3)).

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 3-й групп между собой. Обозначения: пл – плазмы крови, эр – эритроцитарная взвесь. Обозначения групп как в таблице 3.1

В качестве вспомогательных маркеров использовали показатели флуоресценции плазмы крови – собственной флуоресценции, обусловленной остатками триптофана в составе белков, и зондовой флуоресценции, обусловленной внедрением 1,8-АНС в состав молекулы белка. Интенсивность собственной флуоресценции у больных обеих рассматриваемых в этой главе групп была снижена относительно контрольных цифр на 13–16 % (рисунок 3.6).

Интенсивность флуоресценции зонда (1,8-АНС) была также снижена в плазме крови больных опытных групп. При этом значение показателя у больных 2-й и 3-й групп было ниже контроля на 12–18 %, но более низкие значения были характерны для больных с сочетанным течением метаболического синдрома, статистически значимо отличающиеся от значения соответствующего параметра больных с изолированной формой ВЗОМТ (рисунок 3.7).

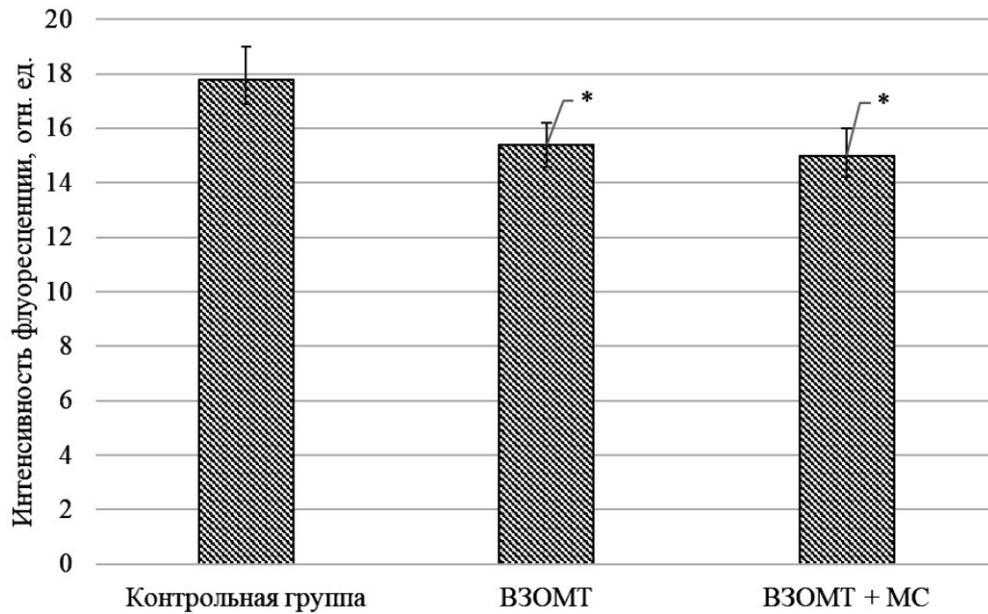


Рисунок 3.6 – Показатели интенсивности флуоресценции плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Me (Q1-Q3)). Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 3-й групп между собой.

Обозначения групп как в таблице 3.1

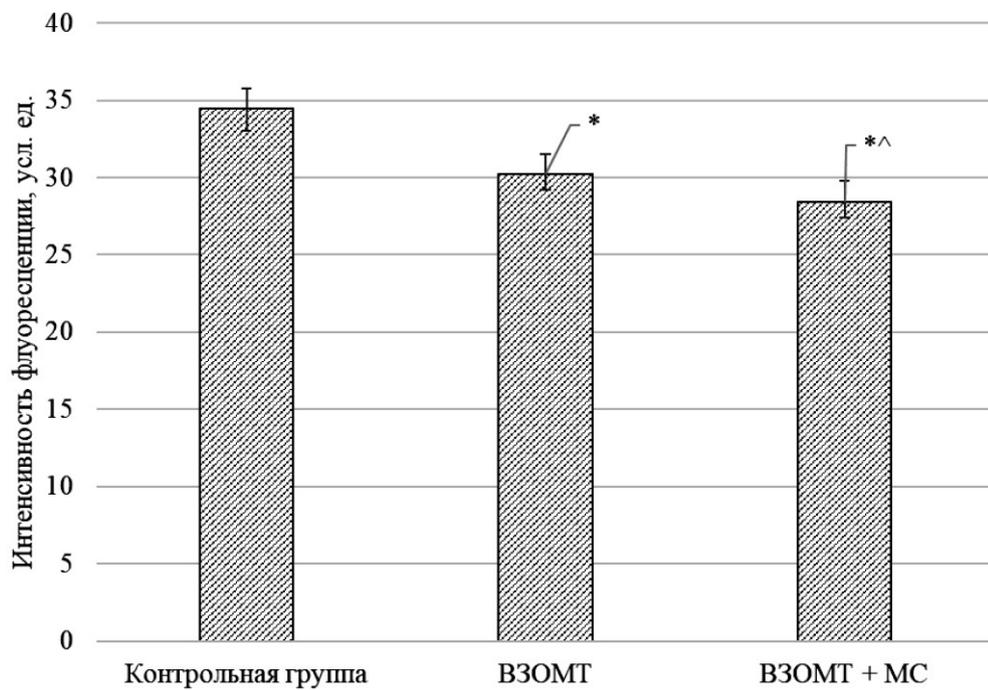


Рисунок 3.7 – Показатели интенсивность флуоресценции 1,8-АНС в плазме крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Me (Q1-Q3)). Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 3-й групп между собой.

Обозначения групп как в таблице 3.1

3.3. Влияние антиоксидантной терапии на метаболические показатели у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома

Для оценки эффективности коррекции после ее проведения у больных были определены показатели липидного профиля, свободнорадикального гомеостаза и эндогенной интоксикации, так как параметры, характеризующие именно эти метаболические системы, наиболее выражено отличались от контрольной группы, а также в большинстве случаев были зарегистрированы отличия между их значениями у больных 2-й и 3-й групп. Показатели белкового обмена, а также концентрация глюкозы не были изменены еще на этапе поступления больных в стационар, такими же они оставались и после проведения терапии, поэтому представлены в данном разделе не были.

Показатели липидного профиля, увеличенные в группе больных с метаболическим синдромом на этапе поступления в стационар, имели слабые тенденции к изменению после проведения терапии, направленной на купирование основного воспалительного процесса в репродуктивном тракте женщин, в том числе с дополнительным использованием антиоксидантов. Тем не менее было выявлено несколько характерных отличий. Спустя 3 месяца проведения терапии зафиксированы отличия концентрации общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. На фоне антиоксидантной терапии снижения этих показателей относительно их исходных значений не было выявлено, однако на фоне значений аналогичных параметров после традиционной коррекции, можно отметить сдерживающее влияние используемых антиоксидантов. Так концентрация общего холестерина, как и уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в подгруппе больных 3-2 (А) были ниже, чем в подгруппе 3-2 (Т) на 18 %. Уровень липопротеинов высокой плотности и концентрация триглицеридов оставались в пределах исходных значений (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Влияние антиоксидантной терапии на показатели липидного профиля у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Me (Q1-Q3))

Показатели	Группы испытуемых лиц			
	1 (контроль)	3-1 (ВЗОМТ+МС)	3-2 (Т)	3-2 (А)
Общий холестерол, ммоль/л	4,1 (3,9/4,2)	5,0* (4,6/5,3)	5,7* (5,3/6,1)	4,7*^ (4,4/5,1)
Холестерол ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,1/1,3)	1,4* (1,3/1,5)	1,4* (1,3/1,5)	1,5* (1,3/1,7)
Холестерол ЛПНП, ммоль/л	3,3 (3,0/3,5)	4,4* (4,1/4,5)	5,0* (4,6/5,5)	4,1*^ (3,6/4,5)
Триглицериды, ммоль/л	1,3 (1,0/1,5)	2,4* (2,1/2,6)	2,5* (2,2/2,6)	2,2* (2,0/2,5)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 3-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп: 1 (контроль) – практически здоровые испытуемые лица женского пола; 3-1 (ВЗОМТ+МС) – больные воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома до начала проведения лечения; 3-2 (Т) – больные после традиционного курса терапии; 3-2 (А) – больные после курса терапии, дополненной антиоксидантами.

Выраженность воспалительного процесса, по данным содержания С-реактивного белка в плазме крови, у больных ВЗОМТ на фоне метаболического синдрома после проведения терапии по любой из изученных схем, заметно снижался (рисунок 3.8). Медианное значение содержания С-реактивного белка снижалось после терапии в 2,0–2,7 раза, однако проведение статистического анализа показало, что данный параметр по-прежнему превышал контрольный уровень.

Ожидаемо сильное влияние антиоксидантная терапия оказывала на значение восстановительной и антирадикальной способности плазмы крови больных 3-й группы. На фоне введения липоевой кислоты, убихинона, ретинола и токоферола железо-восстанавливающая способность и радикальная сорбция плазмы крови больных 2-й и 3-й групп увеличивалась и достигала нормальных значений (таблица 3.8).

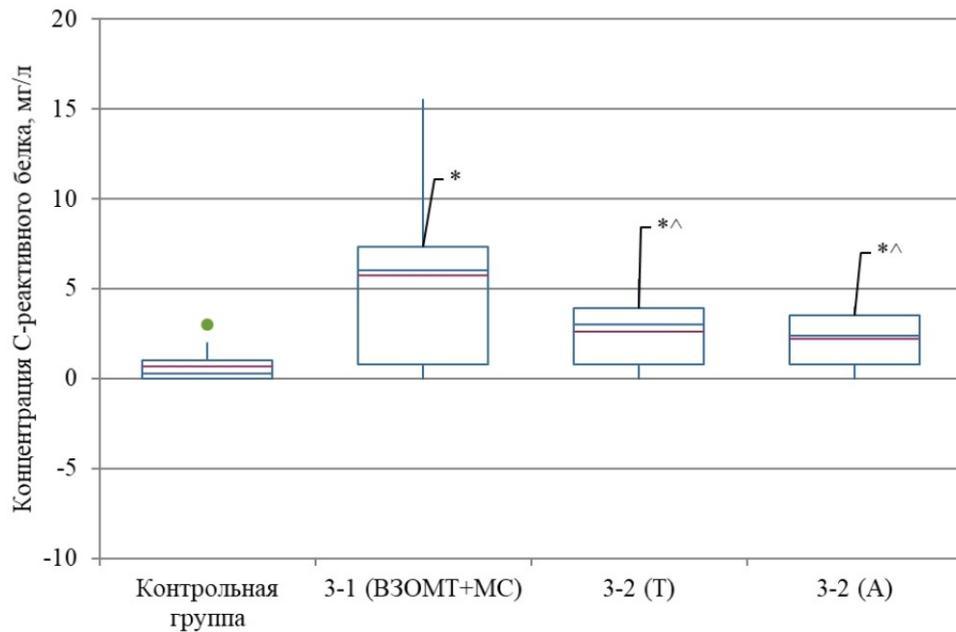


Рисунок 3.8 – Содержание С-реактивного белка в плазме крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома после проведения терапии (Ме (Q1-Q3)). Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 3-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп как в таблице 3.7

Таблица 3.8 – Влияние метаболической терапии на антиоксидантную активность плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Ме (Q1-Q3))

Показатели	Группы испытуемых лиц	
	АОА FRAP, ммоль/л вит С	АОА ABTS, ммоль/л вит С
1 (контроль)	1,50 (1,44/1,54)	0,40 (0,38/0,42)
2-1 (ВЗОМТ)	1,16 (1,10/1,25)*	0,36 (0,33/0,39)*
2-2 (Т)	1,26 (1,23/1,38)*^	0,41 (0,37/0,44)
2-2 (А)	1,56 (1,55/1,71)^	0,45 (0,42/0,48)^
3-1 (ВЗОМТ+МС)	0,85 (0,82/0,96)*	0,30 (0,28/0,34)*
3-2 (Т)	1,03 (0,98/1,08)*^	0,35 (0,33/0,38)*^
3-2 (А)	1,58 (1,51/1,65)^	0,45 (0,40/0,46)^

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 3-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп: 1 (контроль) – практически здоровые испытуемые лица женского пола; 2-1 (ВЗОМТ) – больные воспалительными заболеваниями органов малого таза до начала проведения лечения; 2-2 (Т) – больные 2-й группы после традиционного курса терапии; 2-2 (А) – больные 2-й группы после курса терапии, дополненной антиоксидантами; 3-1 (ВЗОМТ+МС) – больные воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома до начала лечения; 3-2 (Т) – больные 3-й группы после традиционного курса терапии; 3-2 (А) – больные 3-й группы после курса терапии, дополненной антиоксидантами.

Однако на фоне традиционной схемы коррекции общая антиоксидантная активность, определенная обеими способами, оставалась сниженной. Степень радикальной сорбции ABTS у больных 2-й группы нормализовалась на фоне традиционной терапии, а у больных с сочетанным течением метаболического синдрома оставалась сниженной относительно контроля на 13 % спустя 3 месяцев лечения. Уровень железо-восстанавливающей способности плазмы крови был снижен значительно и не восстанавливался на фоне традиционной терапии даже у больных с изолированной формой изученной нозологической формы. У больных 2-й группы данный показатель оставался сниженным относительно контрольной группы на 16 %, а у больных 3-й группы – на 31 %.

Похожие тенденции были выявлены при исследовании тиоловых групп в плазме крови и концентрации глутатиона эритроцитарной взвеси (рисунок 3.9). Уровень SH-групп у больных 2-й группы не отличался от контроля и не изменялся в процессе терапии. Для больных 3-й группы с сочетанным течением метаболического синдрома было характерно исходно сниженное значение содержания тиоловых групп на 15 %, увеличивающееся на фоне традиционной коррекции на 8 %, но остающееся сниженным относительно контроля, и возрастающее до уровня контроля при введении антиоксидантов в состав терапии. Концентрация восстановленного глутатиона была значительно снижена в обеих группах больных, но восстанавливалась после лечения. В группе больных изолированной формой ВЗОМТ нормализация концентрации рассматриваемого трипептида была полной даже без метаболической терапии, а для больных 3-й группы в аналогичных условиях было характерно только частичное восстановление концентрации глутатиона. Тем не менее использованием антиоксидантной терапии в составе комплексного лечения способствовало увеличению анализируемого маркера до уровня значений, характерных для контрольной группы.

Таблица 3.9 – Влияние антиоксидантной терапии на показатели тиолового гомеостаза крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Me (Q1-Q3))

Показатели	Группы испытуемых лиц	
	SH-группы плазмы крови, отн. ед.	Глутатион, ммоль/мл
1 (контроль)	0,62 (0,61/0,64)	2,51 (2,42/2,64)
2-1 (ВЗОМТ)	0,61 (0,58/0,64)	2,14 (2,05/2,23)*
2-2 (Т)	0,60 (0,59/0,62)	2,39 (2,27/2,51)^
2-2 (А)	0,63 (0,61/0,65)	2,55 (2,47/2,63)^
3-1 (ВЗОМТ+МС)	0,53 (0,52/0,55)*	1,88 (1,83/1,95)*
3-2 (Т)	0,57 (0,56/0,60)*^	2,06 (2,01/2,15)*^
3-2 (А)	0,63 (0,60/0,64)^	2,42 (2,34/2,51)^

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 3-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп как в таблице 3.8.

Активность ферментов системы глутатиона также изменялась после проведения лечения. Активность ГПО, увеличенная на этапе поступления больных 2-й и 3-й групп в стационар, спустя 3 месяца после начала терапии снижалась, но не достигала уровня контрольной группы (таблица 3.10). При этом отличий между подгруппами испытуемых лиц, получавших традиционную терапии или комплексное лечение, дополненное антиоксидантами, не было выявлено. Активность ГР эритроцитарной взвеси больных 2-й группы изменялась аналогичным образом, как и активность ГПО. Однако для 3-й группы было характерно другое направление изменений. Активность фермента до лечения соответствовала значению аналогичного показателя 1-й группы, но после лечения имела тенденцию к росту. Увеличение активности ГР после терапии достигало 16–19 % относительно своего исходного значения.

Активность СОД, исходно сниженная, увеличивалась в процессе терапии, особенно активно на фоне дополнительного использования средств антиоксидантной направленности. Так у больных 2-й группы в эритроцитарной

Таблица 3.10 – Влияние антиоксидантной терапии на активность ферментов системы глутатиона у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Me (Q1-Q3))

Группы испытуемых лиц	Показатели (активность)	
	Глутатионпероксидаза, мкмоль/мл·мин	Глутатионредуктаза, мкмоль/мл·мин
1 (контроль)	449,7 (420,9/475,8)	540,3 (519,7/560,3)
2-1 (ВЗОМТ)	567,5 (544,3/604,3)*	708,5 (672,7/770,3)*
2-2 (Т)	515,3 (497,4/579,0)*^	620,0 (592,4/664,7)*^
2-2 (А)	507,0 (490,3/526,8)*^	597,0 (583,7/620,6)*^
3-1 (ВЗОМТ+МС)	590,0 (558,7/618,8)*	520,0 (499,2/540,0)
3-2 (Т)	525,0 (506,2/545,0)*^	618,3 (580,3/637,5)*^
3-2 (А)	535,0 (509,7/555,0)*^	603,5 (584,3/633,6)*^

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 3-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп как в таблице 3.8.

взвеси на фоне традиционной терапии супероксиддисмутазная активность оставалась сниженной на 20 % относительно контроля, а антиоксидантная коррекция сопровождалась ростом показателя на 13 % (таблица 3.11). Таким образом, активность СОД у больных 2-й группы после терапии с дополнительным включением липоевой кислоты, убихинона, ретинола и токоферола, достигала уровня значения показателя контрольной группы. Течение метаболического синдрома на фоне ВЗОМТ сопровождалось более низкими значениями активности СОД, но уже на фоне стандартной терапии отмечался рост анализируемого параметра на 25 %. На фоне комплексной метаболической коррекции увеличение данного показателя достигало 38 % относительно активности фермента на исходном этапе. Каталазная активность, увеличенная на этапе обострения воспалительных заболеваний органов малого таза, оставалась такой же увеличенной после терапии. Небольшое снижение отмечалось только в подгруппах больных, получавших антиоксиданты. В этих подгруппах активность каталазы превышала контрольные значения аналогичного параметра на 6–9 %.

Таблица 3.11 – Влияние метаболической терапии на активность ферментов антиоксидантной системы у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома (Me (Q1-Q3))

Группы испытуемых лиц	Показатели (активность)	
	Супероксиддисмутаза, % инг.	Каталаза, ммоль/мл*мин
1 (контроль)	48,4 (46,0/50,1)	30,4 (29,6/31,1)
2-1 (ВЗОМТ)	40,2 (38,7/43,3)*	36,0 (35,0/37,7)*
2-2 (Т)	38,9 (35,4/41,8)*	37,3 (35,4/38,5)*
2-2 (А)	45,6 (42,3/46,9)^	33,2 (32,0/34,4)*^
3-1 (ВЗОМТ+МС)	27,5 (25,4/33,6)*	34,4 (32,6/35,8)*
3-2 (Т)	34,5 (32,9/37,0)*^	26,3 (24,4/28,3)*^
3-2 (А)	38,0 (35,6/40,7)*^	31,9 (30,3/32,9)*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 3-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп как в таблице 3.8.

Содержание продуктов свободнорадикальных повреждений липидов на фоне терапии снижалось до уровня значений, характерных группе практически здоровых испытуемых лиц (рисунок 3.9). Только в подгруппе больных с сочетанным течением метаболического синдрома после курса традиционной терапии уровень рассматриваемого маркера оставался выше контрольного значения на 10 %. В целом на фоне использования антиоксидантов выраженность окислительного стресса была ниже.

По данным содержания остатков битирозина в плазме крови больных 3-й группы уровень окислительного стресса также снижался на фоне проведения терапии, вне зависимости от использования средств антиоксидантной направленности действия (рисунок 3.10). Однако значения рассматриваемого показателя и после лечения оставались увеличенными на 19–20 % относительно контроля.

Оценка концентрации веществ со средней и низкой молекулярной массой показала, что выраженность эндогенной интоксикации заметно

снижалась после лечения. При этом уровень плазменного содержания субстратов эндотоксикоза снижался до уровня группы практически здоровых женщин, а эритроцитарная фракция оставалась увеличенной на 11–18 %. Также не было выявлено отличий показателей после проведения терапии по разным схемам.

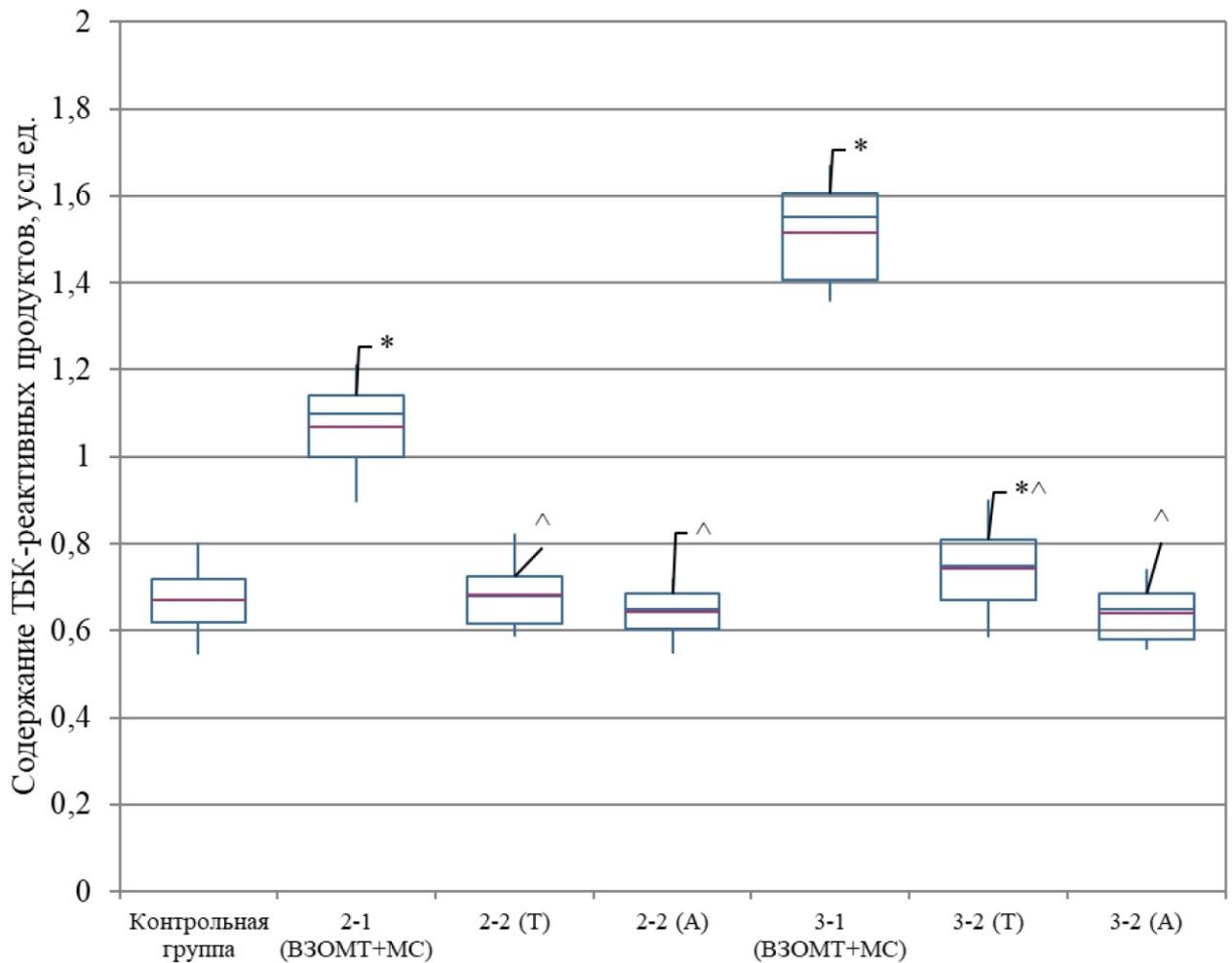


Рисунок 3.9 – Содержание ТБК-реактивных продуктов в крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома после проведения терапии (Me (Q1-Q3)). Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 3-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп как в таблице 3.7

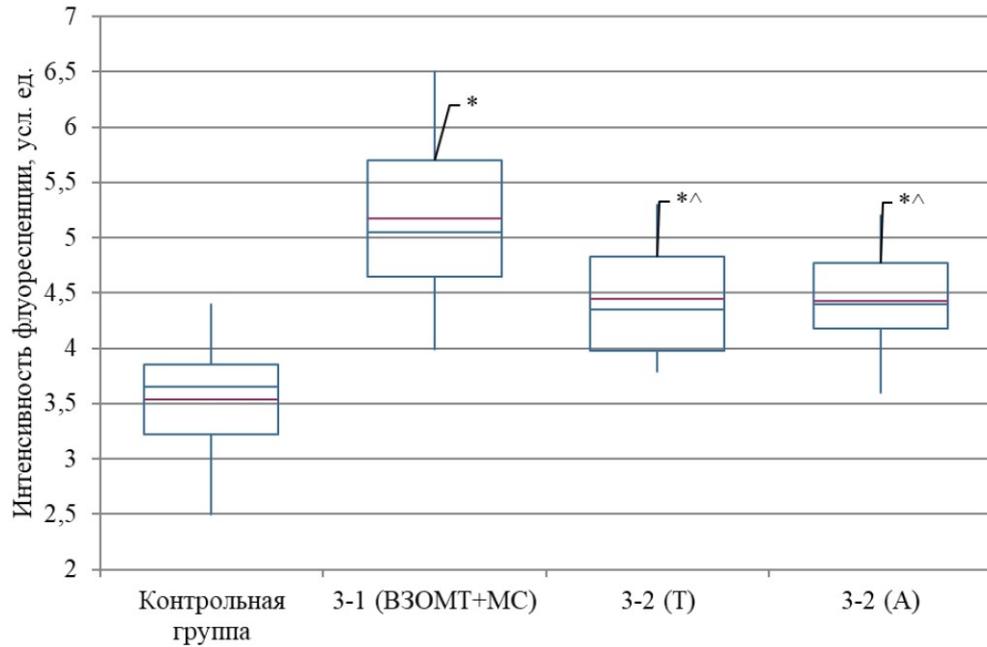


Рисунок 3.10 – Содержание остатков битирозина в плазме крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома после проведения терапии (Ме (Q1-Q3)). Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 3-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп как в таблице 3.7

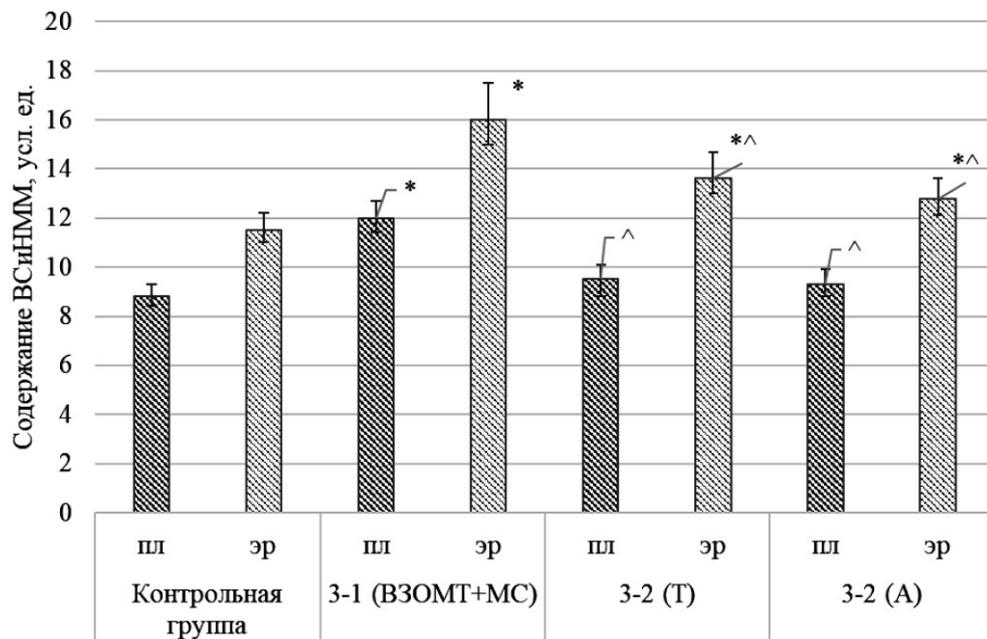


Рисунок 3.11 – Состояние эндогенной интоксикации больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома после проведения терапии (Ме (Q1-Q3)). Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 3-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп как в таблице 3.7

ГЛАВА 4

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Патоохимические изменения у больных гипо- или гипертиреозом затрагивают все виды обмена веществ, что обусловлено эффектами тиреоидных гормонов. Поэтому в исследовании была выполнена оценка стандартных показателей белкового, липидного и углеводного обмена, хотя в данном случае серьезных отклонений от нормы не ожидалось, так как гипотиреоз был в компенсированном состоянии за счет перорального приема L-тироксина. Одним из ключевых направлений эффектов тиреоидных гормонов является энергетический обмен, поэтому развитие окислительного стресса является ведущим патогенетическим звеном в прогрессировании заболевания. В данной главе так же, как и в предыдущей проведена оценка изменений маркеров состояния отдельных звеньев антиоксидантной системы и окислительных повреждений биомолекул.

4.1. Общая характеристика метаболического профиля больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза

Определение показателей обмена веществ включало оценку содержания общего белка, креатинина, мочевины, общего холестерина и глюкозы. Кроме того, здесь предложено обсудить изменения, непосредственно связанные с гормональным дисбалансом на фоне гипотиреоза.

В результате оценки уровня гормонов сыворотки крови было установлено, что содержание ТТГ и свободного тироксина у больных

ВЗОМТ, протекающих на фоне гипотиреоза, статистически значимо не отличалось от нормальных значений, характерных для группы практически здоровых испытуемых лиц (таблица 4.1).

Оценка содержания в сыворотке крови больных ВЗОМТ с сочетанным течением гипотиреоза на исходном этапе антител к тиреоидной пероксидазе показала увеличенные значения (таблица 4.1). При этом медианное значения уровня рассматриваемых антител было в пределах традиционного референсного интервала (до 30 ЕД/мл), однако за счет ряда больных с очень высокими значениями показателя, среднее его значение составляло 75,2 ЕД/мл. В данном случае это является свидетельством того, что примерно половины больных причиной гипотиреоза были аутоиммунные заболевания щитовидной железы, а у второй половины – гипотиреоз другой этиологии.

Таблица 4.1 – Показатели гормонального баланса у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Ме (Q1-Q3))

Показатели	Группы испытуемых лиц	
	1 (контроль)	4 (ВЗОМТ+ГТ)
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,5 (1,4/2,0)	1,8 (1,2/2,9)
Свободный тироксин, пмоль/л	17,5 (15,4/19,1)	17,6 (15,8/20,9)
АТ-ТПО, ЕД/мл	8,0 (4,9/14,0)	16,9 (6,3/105,4)*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы. Обозначения: АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе; группы: 1 (контроль) – практически здоровые испытуемые лица женского пола, 4 (ВЗОМТ+ГТ) – больные воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза.

Определение стандартных биохимических маркеров белкового, липидного или углеводного обмена не выявила каких-либо отклонений, несмотря на преобладание анаболических процессов у больных на фоне гипотиреоза (рисунок 4.1, таблица 4.2). Очевидно, что дело в том, что гормональный дисбаланс у больных 4-й группы за счет гормон-заместительной терапии был практически полностью компенсирован.

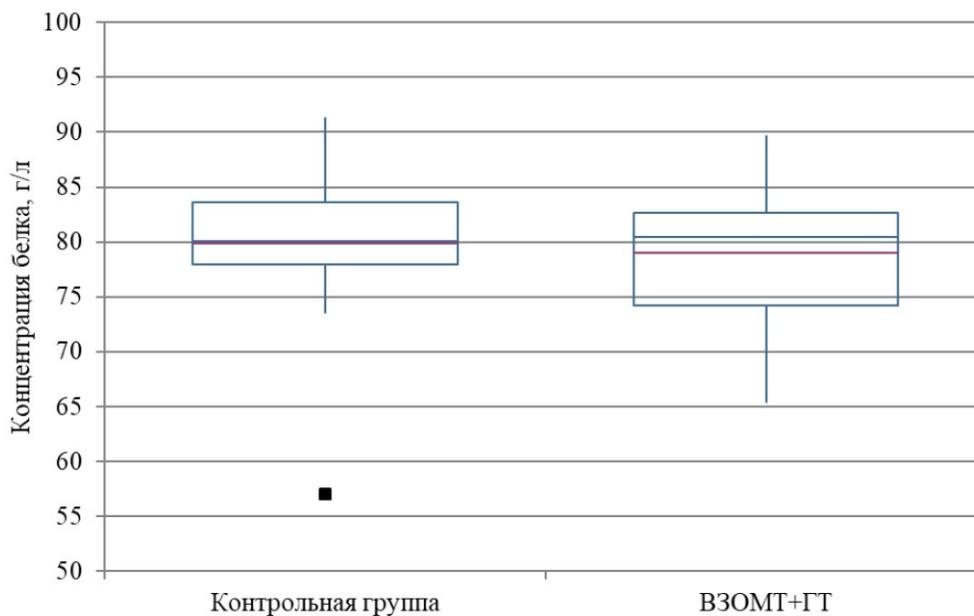


Рисунок 4.1 – Содержание общего белка в плазме крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Me (Q1-Q3)).

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы.

Обозначения групп: ВЗОМТ+ГТ – больные воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза

Таблица 4.2 – Некоторые показатели обмена белков, липидов и углеводов у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Me (Q1-Q3))

Показатели	Группы испытуемых лиц		
	1 (контроль)	2 (ВЗОМТ)	4 (ВЗОМТ+ГТ)
Общий холестерол, ммоль/л	4,1 (3,9/4,2)	4,0 (3,8/4,3)	4,1 (3,9/4,4)
Глюкоза, ммоль/л	5,0 (4,7/5,4)	5,2 (4,9/5,5)	4,4 (4,2/4,9)
Мочевина, ммоль/л	4,5 (4,0/4,9)	4,9 (4,4/5,3)	4,3 (3,9/4,7)
Креатинин, ммоль/л	85,5 (78,4/88,3)	80,5 (75,3/88,0)	74,5 (71,3/84,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 4-й групп между собой. Обозначения групп как в таблице 4.1.

В ходе оценки выраженности воспалительной реакции было установлено увеличенное содержание в сыворотке крови больных 2-й и 4-й групп С-реактивного белка (рисунок 4.2). В данном случае конечно ключевое значение имеет обострение ВЗОМТ. При этом на фоне сочетанного течения компенсированного гипотиреоза уровень С-реактивного белка в сыворотке

крови соответствовал уровню значения соответствующего показателя группы сравнения, представленной больными с изолированной формой воспалительных заболеваний органов малого таза, в отличие от ситуации с больными на фоне метаболического синдрома, описанной в предыдущей главе.

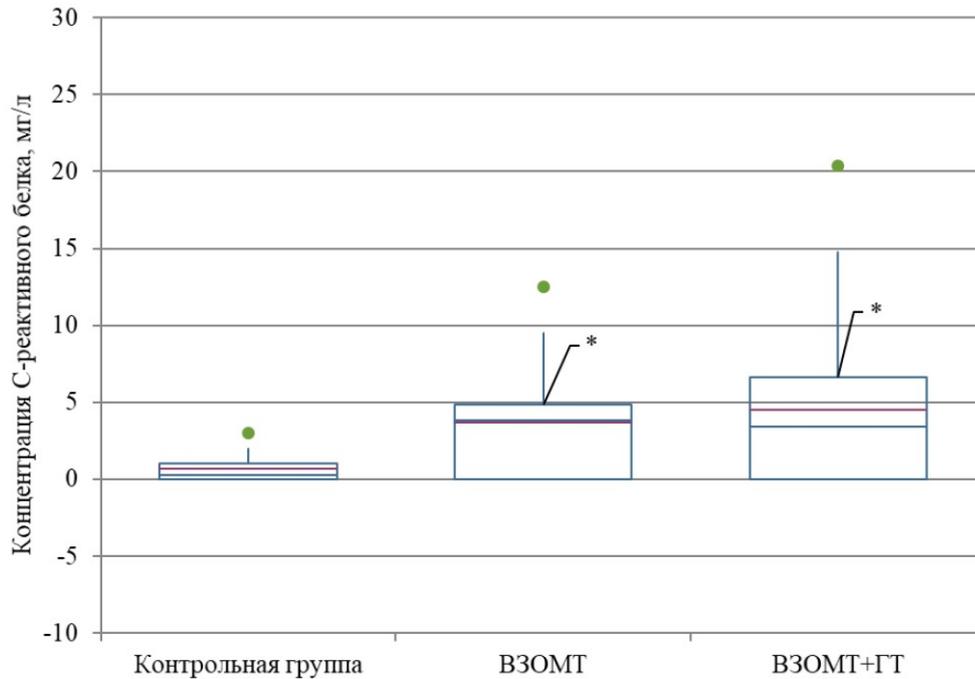


Рисунок 4.2 – Содержание С-реактивного белка в плазме крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Ме (Q1-Q3)).
Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 4-й групп между собой.

Обозначения групп как в таблице 4.1

4.2. Состояние антиоксидантной системы и эндогенной интоксикации у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза

Сравнительное исследование состояния окислительного гомеостаза у больных ВЗОМТ на фоне гипотиреоза или без гормональных нарушений показало наличие некоторых статистически значимых отличий в функционировании системы антиоксидантной защиты крови и развитии свободнорадикальных повреждений биомолекул.

Определение общей антиоксидантной активности показало сниженные ее значения у больных 2-й и 4-й групп (таблица 4.3). Так уровень железо-восстанавливающей способности плазмы крови больных обеих рассматриваемых групп был снижен на 23–28 % относительно контроля, а уровень радикальной сорбции АВТС был меньше соответствующего значения испытуемых лиц 1-й группы на 10–13 %. При этом средние и медианные значения были ниже у больных 4-й группы с сочетанным течением гипотиреоза, однако статистически значимых отличий между аналогичными параметрами антиоксидантной активности 2-й или 4-й группы выявлено не было.

Таблица 4.3 – Общая антиоксидантная активность плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Ме (Q1-Q3))

Группы испытуемых лиц	Показатели		
	1 (контроль)	2 (ВЗОМТ)	4 (ВЗОМТ+ГТ)
АОА FRAP, ммоль/л вит С	1,50 (1,44/1,54)	1,16* (1,10/1,25)	1,08* (1,01/1,16)
АОА АВТС, ммоль/л вит С	0,40 (0,38/0,42)	0,36* (0,33/0,39)	0,36* (0,33/0,38)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 4-й групп между собой. Обозначения групп как в таблице 4.1.

Соедржание SH-групп в плазме крови больных 2-й и 4-й групп при поступлении их в стационар не отличалось друг от друга и соответствовало средним значениям аналогичного показателя 1-й группы (таблица 4.4). Однако концентрация более чувствительного маркера – восстановленного глутатиона в эритроцитарной взвеси была в равной степени снижена у больных как с гипотиреозом, так и без нарушений синтеза и секреции гормонов щитовидной железы. В обоих случаях концентрация рассматриваемого метаболита была ниже контрольного значения аналогичного параметра на 15–16 %. Активность ферментов системы глутатиона в эритроцитарной взвеси была увеличена в обоих случаях. Так активность ГПО превышала контрольные цифры на

27–37 % без особенностей отличий между основными группами. Активность ГР у больных 2-й группы превышала контрольные значения соответствующего параметра на 30 %, а для больных 4-й группы с сочетанным течением гипотиреоза были характерны более низкие значения активности анализируемого фермента, превышающие контрольные цифры только на 21 %.

Таблица 4.4 – Показатели состояния тиолового звена антиоксидантной системы больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Ме (Q1-Q3))

Показатели	Группы испытуемых лиц		
	1 (контроль)	2 (ВЗОМТ)	4 (ВЗОМТ+ГТ)
SH-группы белков плазмы крови, отн. ед.	0,62 (0,61/0,64)	0,61 (0,58/0,64)	0,60 (0,58/0,61)
Глутатион, ммоль/мл	2,51 (2,42/2,64)	2,14* (2,05/2,23)	2,10* (2,04/2,20)
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мл·мин	449,7 (420,9/475,8)	567,5* (544,3/604,3)	615,7* (591,3/643,0)
Глутатионредуктаза, мкмоль/мл·мин	540,3 (519,7/560,3)	708,5* (672,7/770,3)	654,7*^ (626,2/676,1)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 4-й групп между собой. Обозначения групп как в таблице 4.1.

Определение активности ферментов, традиционно относящихся к первым линиям антирадикальной защиты не выявило каких-либо особенностей ВЗОМТ, развивающихся на фоне гипотиреоза. У больных обеих групп – 2-й и 4-й активность СОД бала снижена относительно контроля на 17–23 % (таблица 4.5). Каталазная активность в обоих случаях была заметно увеличена и превышала значение показателя 1-й группы на 18–22 %.

Несмотря на приблизительно равные показатели состояния антиоксидантной системы у больных 2-й и 4-й групп, которые были описаны выше, за исключением активности ГПО, для больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза было характерно статистически значимо более высокое содержание ТБК-реактивных

Таблица 4.5 – Показатели ферментного звена антиоксидантной системы больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Ме (Q1-Q3))

Показатели	Группы испытуемых лиц		
	1 (контроль)	2 (ВЗОМТ)	4 (ВЗОМТ+ГТ)
Супероксиддисмутаза, % инг.	48,4 (46,0/50,1)	40,2* (38,7/43,3)	37,4* (36,5/40,2)
Каталаза, ммоль/мл*мин	30,4 (29,6/31,1)	36,0* (35,0/37,7)	37,0* (35,8/37,9)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 4-й групп между собой. Обозначения групп как в таблице 4.1.

продуктов, определенное в отмытых физиологическим раствором эритроцитах. Концентрация продуктов перекисного окисления липидов в крови больных 4-й группы была в 2,0 раза выше показателя группы практически здоровых испытуемых женщин, а также статистически значимо превышала значения показателя группы сравнения на 23 % (таблица 4.6). Содержание диеновых и триеновых конъюгатов гидроперекисей липидов в той же биологической жидкости больных 2-й и 4-й групп было выше аналогичных показателей 1-й группы на 38–42 % и 43–50 % соответственно. В данном случае отличий между параметрами больных опытных групп выявлено не было.

Таблица 4.6 – Маркеры окислительного стресса у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Ме (Q1-Q3))

Показатели	Группы испытуемых лиц		
	1 (контроль)	2 (ВЗОМТ)	4 (ВЗОМТ+ГТ)
ТБК-реактивные продукты, усл. ед.	0,64 (0,58/0,71)	1,08* (0,96/1,16)	1,35*^ (1,27/1,39)
Диеновые конъюгаты, усл. ед.	0,24 (0,20/0,26)	0,33* (0,31/0,35)	0,34* (0,32/0,35)
Триеновые конъюгаты, усл. ед.	0,14 (0,12/0,15)	0,20* (0,18/0,22)	0,21* (0,19/0,23)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 4-й групп между собой. Обозначения групп как в таблице 4.1.

Содержание остатков битирозина в плазме крови больных ВЗОМТ с сочетанным течением гипотиреоза превышало контрольные значения на 34 %, что примерно соответствовало изменениям, выявленным и при изолированном течении патологии гинекологического профиля (рисунок 4.3). Тем не менее более высокую концентрацию остатков битирозина в плазме крови, относительно группы больных с изолированным течением ВЗОМТ можно охарактеризовать как тенденцию.

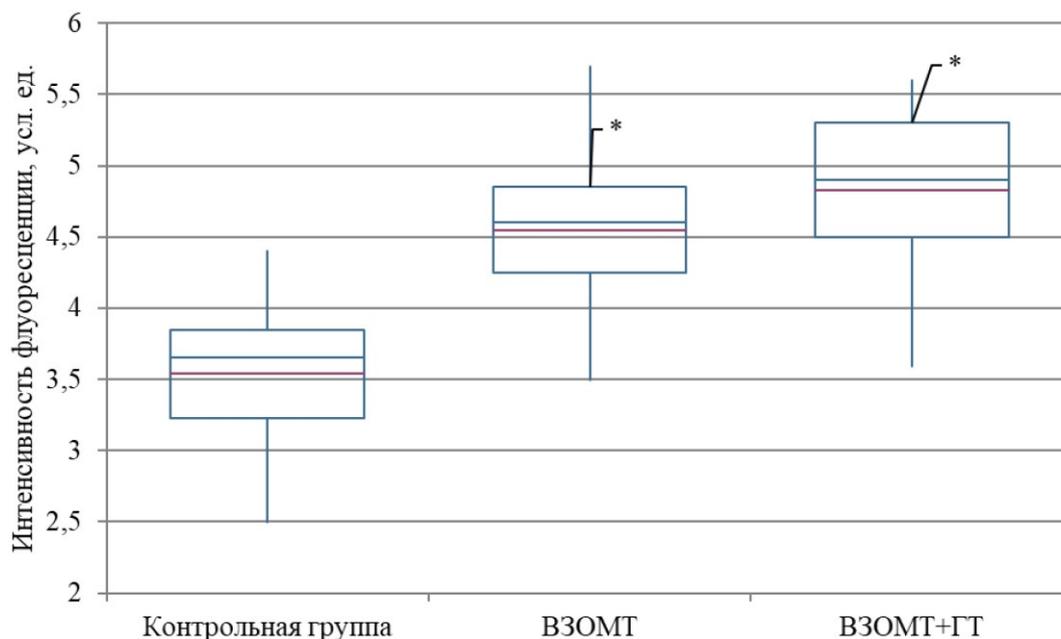


Рисунок 4.3 – Содержание остатков битирозина в плазме крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Me (Q1-Q3)).

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы;

^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 4-й групп между собой.

Обозначения групп как в таблице 4.1

Уровень эндогенной интоксикации у больных анализируемых в данной главе групп был обусловлен развитием воспалительного процесса на фоне обострения основного гинекологического заболевания. Это подтверждается схожим характером развития эндотоксикоза у больных опытных групп, рассматриваемых в данной главе. В крови больных 2-й и 4-й групп было увеличено содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой на

11–18 % и на 29–35 % в плазме крови и эритроцитарной массе соответственно (рисунок 4.4). В данной ситуации, как было описано и ранее, для больных с сочетанной формой патологии характерны более высокие значения маркеров, однако при проведении статистической обработки отличий выявлено не было.

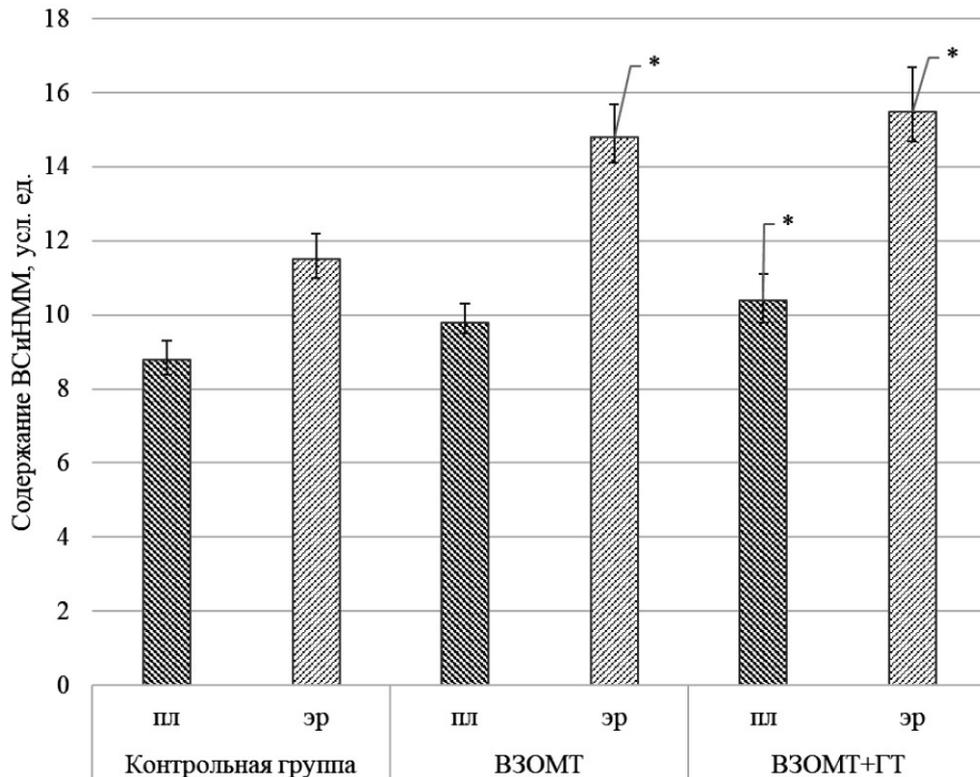


Рисунок 4.4 – Состояние эндогенной интоксикации у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Ме (Q1-Q3)).

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы;

^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 4-й групп между собой.

Обозначения: пл – плазмы крови, эр – эритроцитарная взвесь.

Обозначения групп как в таблице 4.1

Вспомогательные показатели интенсивности собственной и зондовой флуоресценции у больных ВЗОМТ на фоне гипотиреоза соответствовали лабораторной картине, полученной при исследовании особенностей течения изученных заболеваний на фоне метаболического синдрома. В частности, интенсивность собственной флуоресценции, обусловленной остатками ароматических аминокислот в плазме крови, была снижена относительно значения показателя контрольной группы на 13–15 % (рисунок 4.5).

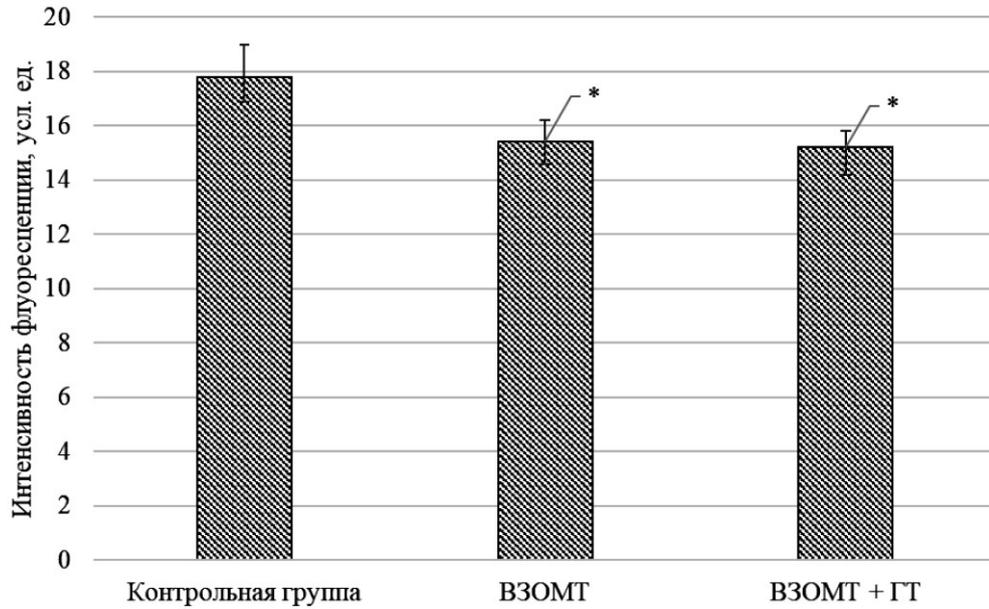


Рисунок 4.5 – Интенсивность собственной флуоресценции белков плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Me (Q1-Q3)).

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы;

^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 4-й групп между собой.

Обозначения групп как в таблице 4.1

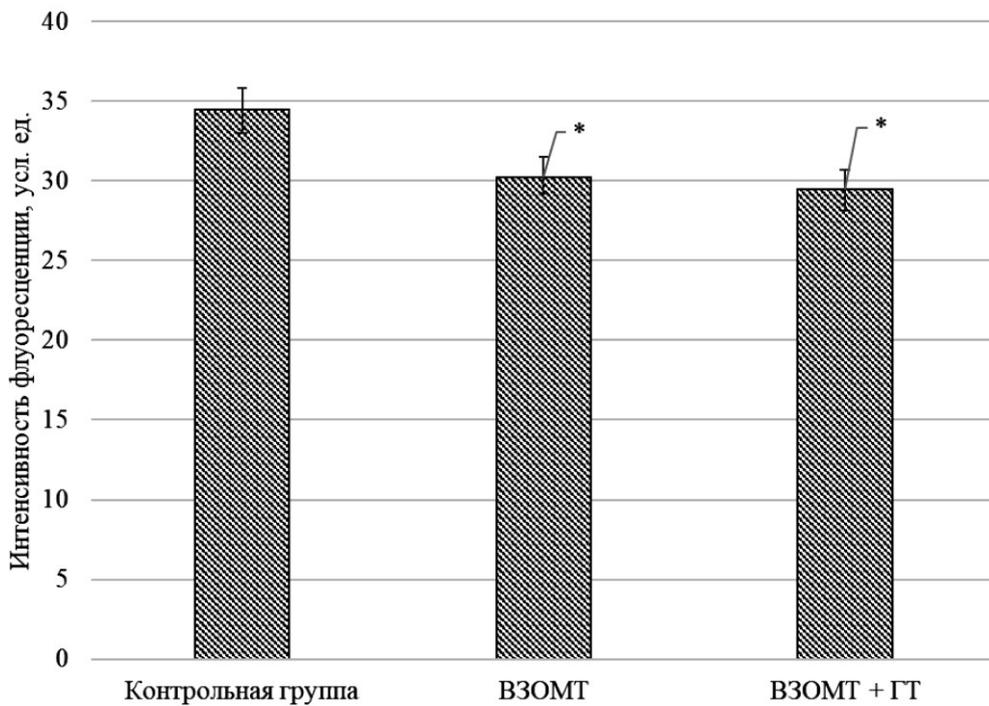


Рисунок 4.6 – Интенсивность зондовой флуоресценции 1,8-АНС в плазме крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Me (Q1-Q3)).

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы;

^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 2-й и 4-й групп между собой.

Обозначения групп как в таблице 4.1

Оценка флуоресценции зонда 1,8-АНС в плазме крови больных 2-й и 4-й групп показала сниженные ее значения по сравнению со значением параметра испытуемых женщин контрольной группы на 12–14 % (рисунок 4.6). В этом случае показатели собственной и зондовой флуоресценции полностью дублируют друг друга.

4.3. Влияние антиоксидантной терапии на метаболические показатели у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома

Исследования окислительного гомеостаза на фоне обострения ВЗОМТ позволили выявить нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса и даже некоторые отличительные особенности между группами больных с сочетанным течением гипотиреоза и с изолированным течением гинекологического заболевания. Это обусловило поиск возможности повышения эффективности коррекции выявленных патобиохимических изменений с дополнительным использованием средств антиоксидантной направленности действия и оценку эффективности такой коррекции.

Оценка влияния традиционной терапии или терапии, дополненной антиоксидантами, на показатели гормонального баланса и содержание антител к тиреоидной пероксидазе показала отсутствие каких-либо изменений после 3-х месячного курса лечения (таблица 4.7). Уровень ТТГ и свободного тироксина и на исходном этапе не отличался от контрольных значений, а снижение концентрации антител является чрезвычайно трудной задачей.

Активность воспалительного процесса после проведения терапии заметно снижалась (рисунок 4.7). Это подтверждалось изменениями концентрации С-реактивного белка в плазме крови. В обеих подгруппах 4-й группы после проведения терапии уровень острофазового белка статистически значимо снижался, достигая средних значений аналогичного маркера контрольной группы.

Таблица 4.7 – Влияние антиоксидантной терапии на показатели гормонального баланса у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Ме (Q1-Q3))

Показатели	Группы испытуемых лиц			
	1 (контроль)	4-1 (ВЗОМТ+ГТ)	4-2 (Т)	4-2 (А)
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,5 (1,4/2,0)	1,8 (1,2/2,9)	2,2 (1,5/2,9)	2,0 (1,5/2,4)
Свободный тироксин, пмоль/л	17,5 (15,4/19,1)	17,6 (15,8/20,9)	14,7 (12,8/15,3)	14,5 (13,2/15,7)
АТ-ТПО, ЕД/мл	8,0 (4,9/14,0)	16,9* (6,3/105,4)	17,5* (5,0/99,9)	31,5* (11,0/127,9)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 4-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп: 1 (контроль) – практически здоровые испытуемые лица женского пола; 4-1 (ВЗОМТ+ГТ) – больные воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза в фазе обострения; 4-2 (Т) – больные 4-й группы после традиционного курса терапии; 4-2 (А) – больные 4-й группы после курса терапии, дополненной антиоксидантами.

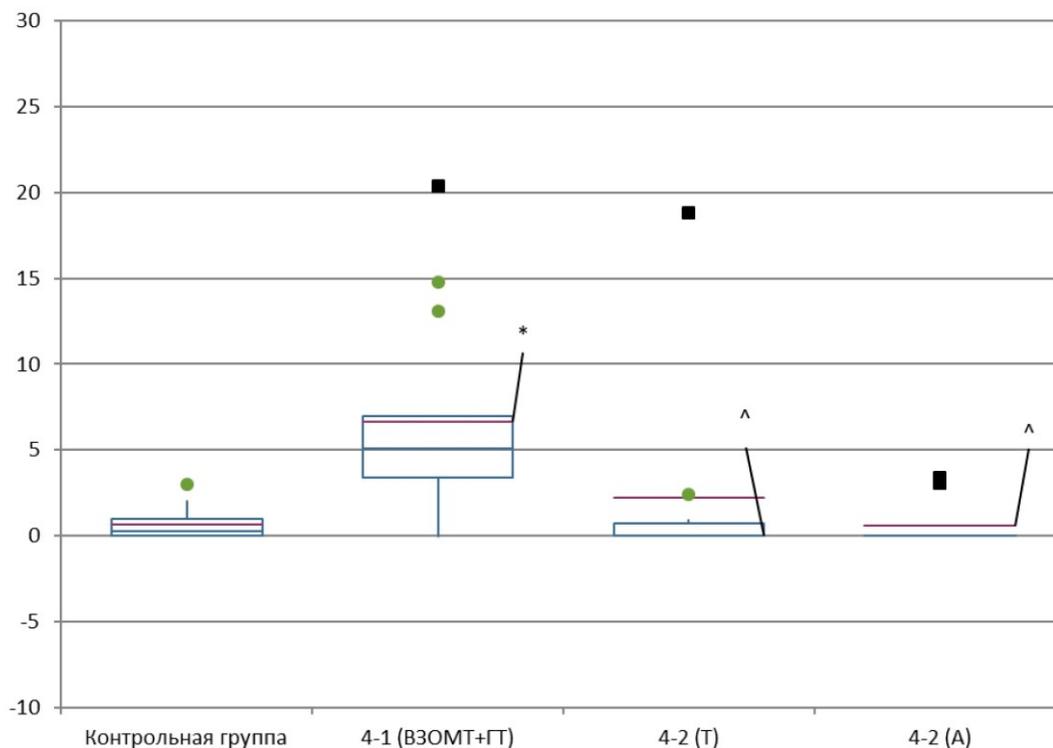


Рисунок 4.7 – Содержание С-реактивного белка в плазме крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза после проведения терапии (Ме (Q1-Q3)). Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 4-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп как в таблице 4.7

Изменения общей антиоксидантной активности, определяемой любым из способов, на фоне метаболической терапии соответствующей направленности действия должны быть наиболее чувствительным маркером. Действительно разница в изменении после терапии железо-восстанавливающей способности или степени радикальной сорбции плазмой крови больных опытных групп на фоне разных схем терапии наиболее существенна (таблица 4.8). Так первый параметр (FRAP) на фоне традиционной терапии оставался у больных обеих групп ниже контрольных цифр, тогда как проведение антиоксидантной коррекции способствовало статистически значимому росту анализируемого параметра до уровня значений показателя 1-й группы. Для способности радикальной сорбции АВТС плазмой крови больных были характерны сниженные в меньшей степени значения на этапе обострения основного заболевания, относительно железо-восстанавливающей способности. Поэтому увеличение данного показателя достигало уровня контрольных цифр как на фоне антиоксидантной терапии, так и при проведении коррекции только по стандартной схеме.

Содержание сульфгидрильных групп в плазме крови на этапе поступления больных 2-й и 4-й групп в стационар не отличалось от нормальной области значений данного маркера (таблица 4.9). Также не изменялся данный показатель и после проведения терапии по любой из изученных схем. Концентрация глутатиона в эритроцитарной взвеси оказалась более чувствительным маркером, поскольку в фазе обострения была снижена на 15–16 %, а после 3-х месяцев с начала проведения лечения увеличивалась до уровня значений, характерных для группы практически здоровых женщин. При этом статистически значимой разницы в эффективности традиционной терапии или дополнительном применении антиоксидантов в комплексной схеме коррекции не было выявлено.

Таблица 4.8 – Влияние метаболической терапии на антиоксидантную активность плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Ме (Q1-Q3))

Группы испытуемых лиц	Показатели	
	АОА FRAP, ммоль/л вит С	АОА ABTS, ммоль/л вит С
1 (контроль)	1,50 (1,44/1,54)	0,40 (0,38/0,42)
2-1 (ВЗОМТ)	1,16 (1,10/1,25)*	0,36 (0,33/0,39)*
2-2 (Т)	1,26 (1,23/1,38)*^	0,41 (0,37/0,44)
2-2 (А)	1,56 (1,55/1,71)^	0,45 (0,42/0,48)^
4-1 (ВЗОМТ+ГТ)	1,08 (1,01/1,16)*	0,36 (0,33/0,38)*
4-2 (Т)	1,32 (1,25/1,39)*^	0,40 (0,39/0,42)^
4-2 (А)	1,56 (1,44/1,67)*^	0,43 (0,39/0,45)^

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 4-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп: 1 (контроль) – практически здоровые испытуемые лица женского пола; 2-1 (ВЗОМТ) – больные воспалительными заболеваниями органов малого таза в фазе обострения; 2-2 (Т) – больные 2-й группы после традиционного курса терапии; 2-2 (А) – больные 2-й группы после курса терапии, дополненной антиоксидантами; 4-1 (ВЗОМТ+ГТ) – больные воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза в фазе обострения; 4-2 (Т) – больные 4-й группы после традиционного курса терапии; 4-2 (А) – больные 4-й группы после курса терапии, дополненной антиоксидантами.

Таблица 4.9 – Влияние антиоксидантной терапии на показатели тиолового гомеостаза крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Ме (Q1-Q3))

Группы испытуемых лиц	Показатели	
	SH-группы в плазме крови, отн. ед.	Глутатион, ммоль/мл
1 (контроль)	0,62 (0,61/0,64)	2,51 (2,42/2,64)
2-1 (ВЗОМТ)	0,61 (0,58/0,64)	2,14 (2,05/2,23)*
2-2 (Т)	0,60 (0,59/0,62)	2,39 (2,27/2,51)^
2-2 (А)	0,63 (0,61/0,65)	2,55 (2,47/2,63)^
4-1 (ВЗОМТ+ГТ)	0,60 (0,58/0,61)	2,10 (2,04/2,20)*
4-2 (Т)	0,60 (0,59/0,62)	2,45 (2,32/2,55)^
4-2 (А)	0,64 (0,62/0,65)^	2,58 (2,48/2,67)^

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 4-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп как в таблице 4.8.

Активность ГПО в эритроцитарной взвеси, увеличенная на этапе поступления больных 2-й или 4-й групп в стационар, после проведения терапии статистически значимо снижалась (таблица 4.10). Однако и после лечения ферментативная активность оставалась несколько выше уровня контрольных цифр. У больных 2-й группы с ВЗОМТ активность ГПО оставалась на 13–14 % выше контроля, а для больных с сочетанным течением компенсированного гипотиреоза были характерны более высокие цифры – на 24–28 % выше контроля. В данном случае также не было выявлено отличий между показателями подгрупп больных, получавших разное лечение. Активность ГР в эритроцитарной взвеси больных 2-й группы также, как и активность ГПО, была исходно увеличена, но статистически значимо снижалась после проведения терапии, оставаясь выше уровня контрольных цифр на 11 %. У больных 4-й группы активность ГР после проведения терапии не претерпевала каких-либо изменений и оставалась такой же, как и в фазе обострения ВЗОМТ, увеличенной на относительно контроля. Активность рассматриваемого фермента на обоих этапах исследования у больных 4-й группы была на 16–21 % выше контроля.

Таблица 4.10 – Влияние антиоксидантной терапии на активность ферментов системы глутатиона у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Me (Q1-Q3))

Группы испытуемых лиц	Показатели	
	Глутатионпероксидаза, мкмоль/мл·мин	Глутатионредуктаза, мкмоль/мл·мин
1 (контроль)	449,7 (420,9/475,8)	540,3 (519,7/560,3)
2-1 (ВЗОМТ)	567,5 (544,3/604,3)*	708,5 (672,7/770,3)*
2-2 (Т)	515,3 (497,4/579,0)*^	620,0 (592,4/664,7)*^
2-2 (А)	507,0 (490,3/526,8)*^	597,0 (583,7/620,6)*^
4-1 (ВЗОМТ+ГТ)	615,7 (591,3/643,0)*	654,7 (626,2/676,1)*^
4-2 (Т)	576,2 (555,6/591,0)*^	619,0 (606,5/635,58)*
4-2 (А)	559,5 (546,7/579,8)*^	647,3 (622,5/666,0)*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 4-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп как в таблице 4.8.

Активность СОД в гемолизате больных опытных групп была снижена на этапе обострения ВЗОМТ на 17–23 % (таблица 4.11). На фоне стандартной схемы лечения никаких изменений супероксиддисмутазной активности не было зарегистрировано. Однако проведение антиоксидантной коррекции сопровождалось статистически значимым увеличением активности СОД на 13–21 %, относительно исходного значения соответствующего показателя. При этом активность анализируемого фермента у больных 2-й группы возрастала до уровня контрольных цифр, а у больных 4-й группы оставалась несколько сниженной, на 7 % относительно уровня контроля. Каталазная активность эритроцитарной взвеси в фазе обострения, до начала лечения, была увеличена и не претерпевала изменений на фоне традиционной коррекции. Также, как и для активности СОД, изменения были зафиксированы только после проведения метаболической коррекции дополнительно к традиционной схеме терапии. В таком случае активность каталазы снижалась, но оставалась выше контрольного уровня на 9–13 %.

Таблица 4.11 – Влияние метаболической терапии на активность ферментов антиоксидантной системы у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза (Me (Q1-Q3))

Группы испытуемых лиц	Показатели	
	Супероксиддисмутаза, % инг.	Каталаза, ммоль/мл·мин
1 (контроль)	48,4 (46,0/50,1)	30,4 (29,6/31,1)
2-1 (ВЗОМТ)	40,2 (38,7/43,3)*	36,0 (35,0/37,7)*
2-2 (Т)	38,9 (35,4/41,8)*	37,3 (35,4/38,5)*
2-2 (А)	45,6 (42,3/46,9)^	33,2 (32,0/34,4)*^
4-1 (ВЗОМТ+ГТ)	37,4 (36,5/40,2)*	37,0 (35,8/37,9)*
4-2 (Т)	39,2 (37,8/40,2)*	36,0 (35,2/37,4)*
4-2 (А)	45,4 (43,4/46,7)*^	34,4 (33,2/36,1)*^

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 4-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп как в таблице 4.8.

Содержание ТБК-реактивных продуктов, увеличенное до лечения в 1,6-2,0 раза, после проведения терапии значительно снижалось, достигая области нормальных значений, полученной при исследовании группы практически здоровых женщин (рисунок 4.8). При этом медианные значения рассматриваемого параметра были ниже после проведения терапии с дополнительным включением антиоксидантов, однако статистически значимых отличий между подгруппами больных 2-й или 4-й групп, получавших лечение по разным схемам, выявлено не было.

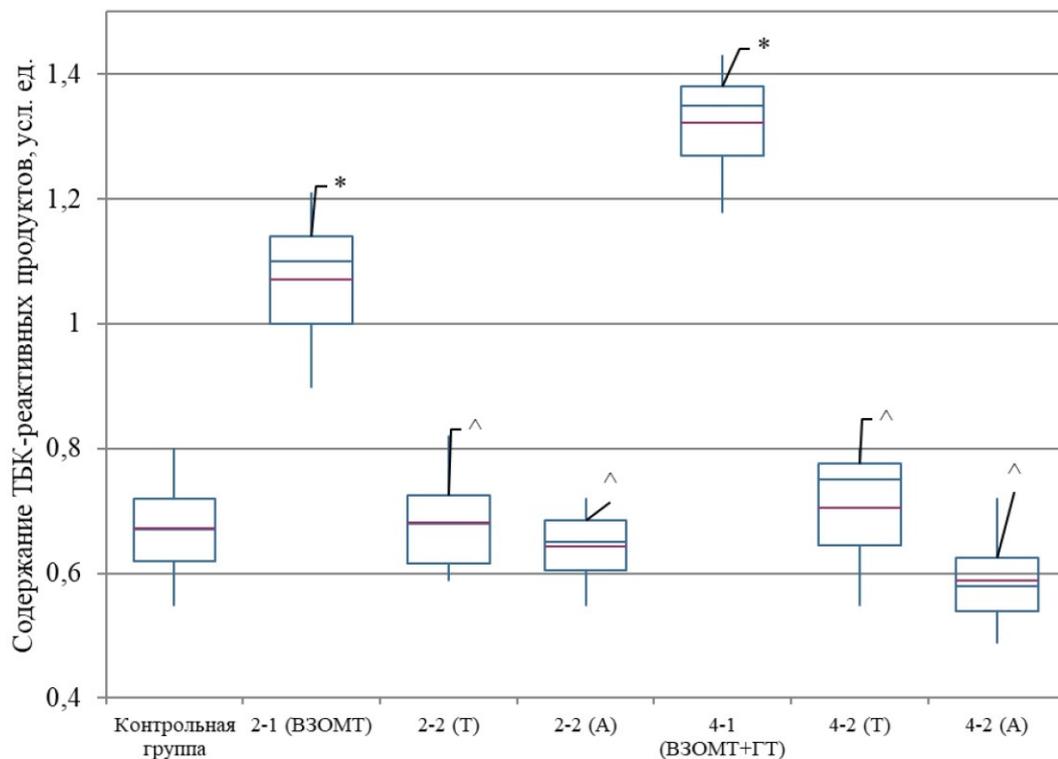


Рисунок 4.8 – Содержание ТБК-реактивных продуктов в крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза после проведения терапии (Me (Q1-Q3)). Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 4-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп как в таблице 4.8

Оценка содержания остатков битирозина показала возможность его снижения после проведения терапии (рисунок 4.9). На фоне стандартного курса терапии уровень битирозина в плазме крови больных ВЗОМТ с сочетанным течением гипотиреоза снижался на 11 % относительно своего

исходного значения. При этом уровень анализируемого маркера и после лечения на 20 % превышал контрольные значения соответствующего параметра. Проведение антиоксидантной коррекции способствовало более значительному снижению содержания остатков битирозина в плазме крови больных ВЗОМТ с сочетанным течением гипотиреоза. В этом случае уровень анализируемого показателя достигал значения, полученного в группе практически здоровых женщин.

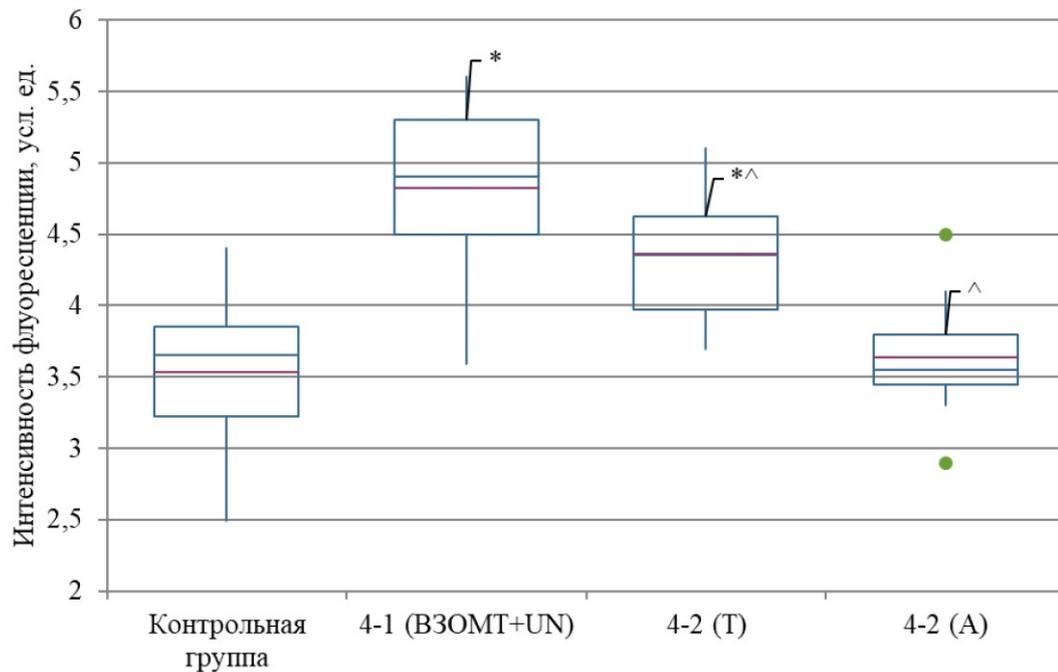


Рисунок 4.9 – Содержание остатков битирозина в плазме крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза после проведения терапии (Ме (Q1-Q3)). Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 4-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп как в таблице 4.7

Определение маркеров эндотоксикоза показало возможность снижения уровня интоксикации после проведения терапии как по стандартной схеме, так и при дополнительном применении средств антиоксидантной направленности действия (рисунок 4.10). Причем в последнем случае эффективность снижения содержания субстратов эндотоксикоза в эритроцитарной взвеси более высокая, чем без дополнительной

метаболической коррекции. Содержание плазменной фракции средне- и низкомолекулярных соединений снижалось в обоих случаях до уровня контроля. Уровень эритроцитарной фракции эндотоксинов на фоне традиционной терапии снижался на 16 %, но не достигал уровня контрольных цифр. На фоне антиоксидантной коррекции уровень анализируемых маркеров у больных 4-й группы снижался на 22 % и достигал значение показателя женщин 1-й группы.

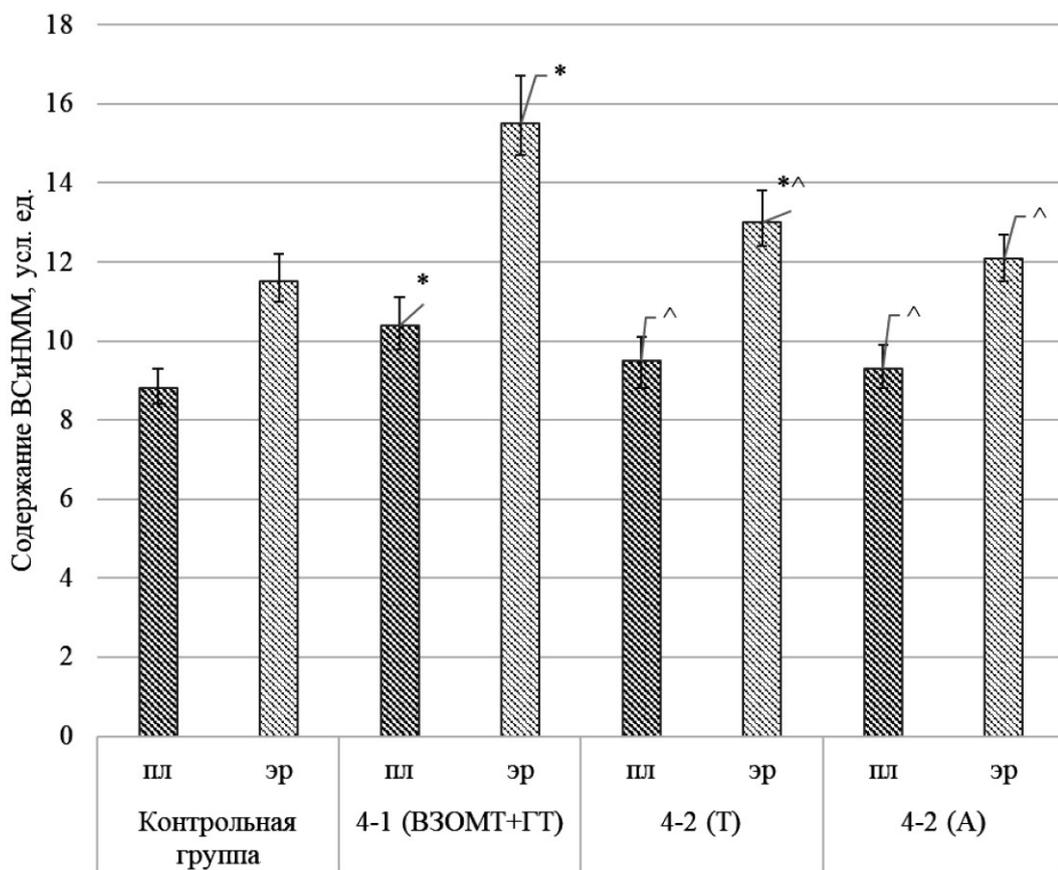


Рисунок 4.10 – Содержание веществ со средней и низкой молекулярной массой в крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза после проведения терапии (Me (Q1-Q3)). Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателем контрольной группы; ^ – $p < 0,05$ при сравнении показателей 4-й группы, полученных до или после лечения по одной их схем. Обозначения групп как в таблице 4.7

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

5.1. Особенности метаболических изменений у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне эндокринных нарушений

С учетом известных особенностей патобиохимических нарушений у больных изолированными формами ВЗОМТ, гипотиреоза и метаболического синдрома, анализ сочетанного течения заболеваний гинекологического профиля с эндокринными нарушениями включал оценку основных показателей липидного, углеводного и белкового обмена, а также широкий спектр маркеров окислительного стресса. Так, с учетом анаболического влияния инсулина и катаболического влияния тиреоидных гормонов на белковый обмен можно было ожидать разнонаправленных изменений его параметров у больных с развивающейся инсулинорезистентностью или недостаточностью секреторной активности щитовидной железы. Тем не менее лабораторные исследования не подтвердили данное предположение. В обоих случаях содержание общего белка плазмы крови не отличалась от нормальных значений, определенных у относительно здоровых испытуемых лиц, а более детальный анализ показал также отсутствие отличий концентрации человеческого сывороточного альбумина, креатинина и мочевины в плазме крови больных 3-й и 4-й групп от группы сравнения и контрольной группы. Вероятно, что это может быть обусловлено компенсированным течением эндокринных нарушений у больных с коморбидными формами заболеваний. Метаболический синдром часто предшествует развитию сахарного диабета 2 типа, в такой ситуации его можно рассматривать как преддиабет, при этом как известно одним из наиболее принципиальных симптомов является нарушенная толерантность к глюкозе, которая еще не проявляется измененными параметрами гликемии

натошак. Данные патологические процессы на фоне метаболического синдрома находятся в частично компенсированной форме, что мы и наблюдаем в ходе оценки показателей обмена белков. С объяснением отсутствия изменений на фоне гипотиреоза все проще – больные получают на фоне недостаточной секреторной активности щитовидной железы пероральные препараты L-тироксина, что также переводит заболевание в компенсированную форму. Это также подтверждалось определением нормального сывороточного уровня тиреотропного гормона и свободного тироксина в крови больных 4-й группы. Компенсированный характер эндокринных нарушений характеризовался также отсутствием изменений уровня гликемии у больных основных групп, а также нормальными значениями концентрации общего холестерина плазмы крови больных ВЗОМТ на фоне гипотиреоза. Однако у больных 3-й группы с сочетанным течением метаболического синдрома были выявлены существенные нарушения липидного профиля, характеризующиеся статистически значимым увеличением концентрации не только общего холестерина, но и холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности, а также триглицеридов плазмы крови. Данная ситуация характеризовалась увеличением соотношения холестерина атерогенных липопротеинов к антиатерогенным на 15 % относительно контрольной группы, что является значительным маркером высокого риска развития атеросклероза. Выявленные нарушения липидного обмена у больных 3-й группы обусловлены более широким вовлечением этого звена метаболизма в развитие комплекса нарушений на фоне метаболического синдрома. В частности, известно, что одним из наиболее принципиальных симптомов этого состояния является ожирение, характеризующееся дислипидемией [О.В. Лысенко, Т.А. Рождественская, 2016]. Для биохимического подтверждения активности воспалительного процесса у больных ВЗОМТ был определен уровень С-реактивного белка в плазме крови испытуемых лиц

всех групп. При этом было выявлено статистически значимое увеличение данного параметра в крови больных 2-4-й групп в 5-10 раз, относительно контроля на без различий между группами больных. У больных с сочетанным течением метаболического синдрома или гипотиреоза уровень С-реактивного белка в среднем был выше, также медианные значения данного параметра были выше в сравнении со значением соответствующего параметра больных группы сравнения, тем не менее большая вариабельность результатов позволяет судить лишь о тенденции к увеличению данного параметра в отдельных случаях, но не о системном влиянии метаболических нарушений на активность воспалительной реакции у больных 2-й группы. Для более детального обсуждения взаимного влияния изученных патологических процессов и нозологических форм были изучены показатели окислительного гомеостаза и эндогенной интоксикации.

Анализ состояния окислительного гомеостаза мы начали с определения общей антиоксидантной активности, интегрально отражающей состояние данного звена системы неспецифической резистентности организма больных. Уже в этом случае были определены характерные отличия показателей больных 3-й и 4-й групп между собой. Так, железо-восстанавливающая способность плазмы крови больных с изолированной формой хронической воспалительной болезни матки была снижена относительно контроля на 23 %. Практически аналогичные значения показателя были определены у больных 4-й группы, а для больных с сочетанным течением метаболического синдрома были характерны сниженные значения рассматриваемого параметра на 42 %. Общая антиоксидантная активность, определенная как железо-восстанавливающая способность, характеризует суммарное содержание восстановителей – потенциальных антиоксидантов биологической жидкости. Не все определяемые в данном случае компоненты в условиях *in vivo* проявляют такую активность, но как показывают многочисленные исследования, уровень анализируемого маркера хорошо

коррелирует с тяжестью окислительного стресса и патологического процесса в целом. Для более объективного анализа выполнили определение аналогичного показателя другим методом – способом оценки радикальной сорбции биожидкостью. В качестве радикала использовали ABTS, традиционно использующийся с такими целями. При этом получили результаты практически совпадающие с результатами оценки железо-восстанавливающей способности. Схожая способность проявлять восстанавливающие свойства с ионами Fe^{3+} и по отношению к радикалу позволяет сформулировать объективный вывод об уменьшении протективного потенциала антиоксидантной системы крови больных всех групп, но в особенности больных 3-й группы с сочетанным течением метаболического синдрома.

Более детальная оценка функционального состояния отдельных компонентов многоуровневой системы антиоксидантной защиты позволила выделить особенности нарушений у больных различных групп. В частности, анализ уровня тиоловых групп в плазме крови позволил обнаружить их снижение относительно группы контроля только у больных 3-й группы. Это уже отчасти может объяснять более низкий уровень общей антиоксидантной активности плазмы крови больных хронической воспалительной болезнью матки, протекающей на фоне метаболического синдрома. Тиоловые групп (SH-группы) – одни из наиболее мощных восстановителей в биологических системах, что характеризуется наиболее низким значением редокс потенциала пары SH-/SS-. Поэтому нарушения этого звена антиоксидантной системы могут вносить основной вклад в развитие более выраженных окислительных нарушений у больных 3-й группы. Ведущее значение нарушений тиолового метаболизма было также подтверждено анализом его состояния не только в плазме крови, но и в эритроцитарной взвеси, представленной изменениями концентрации глутатиона. Содержание данного метаболита, было в отличие от тиоловых групп плазмы крови,

снижено в крови больных всех групп на 15–25 % относительно контроля, но наиболее низкие цифры были получены при определении параметра больных 3-й группы. Оценка активности ферментов метаболизма глутатиона показала наличие характерных изменений. Активность глутатионпероксидазы была увеличена в эритроцитарной взвеси больных всех групп на 27–37 % без каких-либо особенностей между группами больных. Это характеризует напряжение функционального состояния ферментативного звена системы антиоксидантной защиты и характерны для компенсаторной фазы окислительного стресса. Аналогичным образом активность глутатионредуктазы была увеличена в крови больных 2-й и 4-й групп на 21–30 %, однако у больных 3-й группы уровень данного параметра оставался в пределах контрольных значений. Тем не менее на срыв стадии компенсации окислительного стресса у больных 3-й группы не похоже, в таких ситуациях обычно снижение ферментативной активности происходит до уровня, значительно ниже контрольного. Однако более низкая активность глутатионредуктазы, фермента – регенерирующего глутатион, может объяснять более низкие значения концентрации тиолсодержащего трипептида и общей антиоксидантной активности у больных на фоне метаболического синдрома, относительно испытуемых лиц других групп. С учетом выявленных особенностей усиление тиолового звена системы антиоксидантной защиты может оказать решающее значение в комплексной терапии обострения и профилактики рецидивов у больных хронической воспалительной болезнью матки на фоне эндокринных нарушений.

Оценка изменений активности супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитарной взвеси больных также показала наличие некоторых особенностей нарушений. Так, каталазная активность имела тенденцию к увеличению на 13–22 %, что было выявлено у больных всех групп. Активность супероксиддисмутазы наоборот имела тенденцию к снижению. При этом снижение ферментативной активности в крови больных 2-й и 4-й

групп достигало 17–23 %, тогда как у больных 3-й группы были выявлены наиболее значимые изменения – снижение активности супероксиддисмутазы на 43 %. Диспропорция в активности каталазы и супероксиддисмутазы, выявленная в исследовании, достаточно традиционная, характерная для гипоксических состояний, которые могут быть одними из звеньев патогенеза воспалительной реакции. В данной ситуации более выраженное снижение супероксиддисмутазной активности на фоне метаболического синдрома, характеризует более тяжелое течение патологического процесса или более тяжелую степень активности воспаления.

Закономерным результатом снижения активности системы антиоксидантной защиты и преобладания прооксидантных процессов является накопление в биожидкостях и тканях продуктов окислительных повреждений биомолекул. В результате оценки содержания промежуточных продуктов перекисных повреждений липидов – ди-/триеновых конъюгатов было установлено увеличенное их содержание в эритроцитарной взвеси у больных всех групп в равной степени. Однако оценка концентрации ТБК-реактивных продуктов показала наличие статистически значимых отличий между параметрами больных группы сравнения и основных групп с коморбидными формами патологий. Ключевой особенностью в данном случае было выявление повышенной концентрации продуктов окислительных повреждений липидов у больных 4-й группы, относительно группы сравнения, хотя ранее было показано, что выраженность нарушений состояния антиоксидантной системы у больных 2-й и 4-й групп практически идентична. Причины и механизмы выявленной особенности неясны, но вероятно, что даже компенсированное течение гипотиреоза способствует усилению свободнорадикальных процессов у больных ВЗОМТ. Аналогичные результаты показала оценка содержания битирозина – продукта окислительных повреждений белков в плазме крови больных. Концентрация данного патологического метаболита была увеличена в плазме крови

больных всех групп на 29–40 %, но наиболее высокие цифры, превышающие контрольные на 34 % и 43 % были определены на фоне сочетанного течения гипотиреоза и метаболического синдрома соответственно.

Оценка уровня эндогенной интоксикации показала развитие компенсированной фазы эндотоксикоза, характеризующейся увеличенными на 29 % значениями эритроцитарной фракции токсических субстратов у больных 2-й группы, тогда как уровень плазменной фракции оставался в пределах контрольных значений соответствующего показателя. Обострение хронической воспалительной болезни матки на фоне гипотиреоза сопровождалось также небольшим ростом плазменной фракции субстратов эндогенной интоксикации – на 18 % относительно контроля, но анализ данных не позволил установить статистически значимые отличия от группы сравнения. Поэтому сформулировать законченный вывод о более высоком уровне эндотоксикоза у больных 4-й группы не получится, но можно обозначить это как тенденцию к прогрессированию патологического процесса. Для больных с сочетанным течением метаболического синдрома было характерно дальнейшее увеличение содержания плазменной фракции токсинов, у больных 3-й группы она превышала контрольные цифры уже на 36 %. Таким образом, уровень эндогенной интоксикации характеризовался постепенным нарастанием содержания низко- и среднемолекулярных соединений в плазменной фракции, так как пик эритроцитарной фракции был достигнут уже в крови больных 2-й группы. Это характерно для стадии накопления токсических субстратов и активной работы функциональной системы детоксикации.

Исследование показателей флуоресценции плазмы крови – собственной флуоресценции триптофанилов белков и зондовой флуоресценции 1,8-АНС, показало также наличие статистически значимых изменений, что может быть обусловлено модификациями белков вследствие их окислительных повреждений или сорбции субстратов эндогенной интоксикации. В ходе

анализа данных собственной флуоресценции плазмы крови было установлено сниженное ее значение на 13–16 % у больных всех изученных групп, что указывает на невысокую специфичность данного параметра даже для определения степени тяжести патологического процесса. Определение интенсивности флуоресценции 1,8-АНС позволило уже дифференцировать больных 3-й группы и больных 2-й, 4-й групп, поскольку анализируемый параметр больных с сочетанным течением метаболического синдрома был статистически значимо ниже уровня соответствующего параметра больных группы сравнения.

Полученные данные показали наличие особенностей изменений биохимических показателей у больных ВЗОМТ на фоне метаболического синдрома и гипотиреоза. На фоне гипотиреоза, с учетом того, что все больные были в компенсированном состоянии за счет получения заместительной терапии пероральными препаратами L-тироксина, практически не было выявлено каких-либо особенностей, кроме статистически значимо более высокого уровня ТБК-реактивных продуктов относительно больных группы сравнения. Это указывает на наличие невыясненных механизмов усиления окислительного стресса на фоне компенсированного гипотиреоза у больных хронической воспалительной болезнью матки в фазе обострения. Для больных с сочетанным течением метаболического синдрома были характерны дислипидемия и более выраженные проявления окислительного стресса и эндогенной интоксикации, в сравнении с больных 2-й и 4-й групп. Ведущим звеном в нарушениях прооксидантно-антиоксидантного баланса было тиоловое звено, так как отличия от группы сравнения больных 3-й группы заключались в основном в более низких значениях уровня тиоловых групп плазмы крови, восстановленного глутатиона и активности глутатионредуктазы эритроцитарной взвеси. Выявленные изменения указывают на возможность дифференцированного подхода к лабораторной оценке метаболических

нарушений у изученных групп больных и необходимость проведения коррекции дисбаланса системы антиоксидантной защиты, особенно на фоне метаболического синдрома.

5.2. Возможности антиоксидантной коррекции метаболических нарушений у больных с коморбидными формами воспалительных заболеваний органов малого таза

Выявленные нарушения окислительного метаболизма у больных ВЗОМТ с сочетанным течением метаболического синдрома или гипотиреоза являются обоснованием для проведения метаболической коррекции антиоксидантной направленности действия. Тем более, что самостоятельно данные нарушения не нормализуются, а проведение консервативной терапии по традиционной схеме, включающей антибактериальную и противовоспалительную терапию, слабо способствуют их нормализации. Как известно из литературных данных, после проведения 2-х недельного курса терапии лабораторные проявления окислительного стресса уменьшаются, но остаются еще на достаточно высоком уровне, предполагающем развитие осложнений [И.М. Быков, И.А. Егорова, 2016; И.М. Быков и соавт., 2017; И.А. Егорова и соавт., 2017]. В настоящем исследовании для антиоксидантной коррекции использовали липоевую кислоту (1200 мг/сутки), убихинон (коэнзим Q₁₀, 500 мг/сутки), витамины А (ретинол, 55 мг/сутки) и Е (α-токоферол, 100 мг/сутки), которые назначали на 3 месяца с последующей оценкой изменений маркеров обмена веществ и окислительного гомеостаза в крови. Сочетание выбранных метаболических средств учитывало наличие компонентов, участвующих в регуляции репродуктивной функции (витамины А и Е), которые также являются мощными липофильными антиоксидантами прямого действия (непосредственно нейтрализующие окислители, в том числе радикалы в

биологических системах), а также липофильный антиоксидант косвенного действия – убихинон (компонент дыхательной цепи митохондрий) и гидрофильный тиолсодержащий антиоксидант – липоевая кислота. Таким образом, подбор терапевтических средств охватывал почти полный спектр звеньев системы антиоксидантной защиты, кроме его ферментативного компонента.

Оценка влияния терапии на показатели гормонального баланса больных 4-й группы показала отсутствие какого-либо влияния как традиционной, так и антиоксидантной коррекции. При этом стоит заметить, что уровень тиреотропного гормона, как и свободного тироксина и до начала лечения соответствовал нормальным значениям, а снижение концентрации антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) является часто нетривиальной задачей и в цели и задачи настоящего исследования не входило.

Дисбаланс липидного обмена, характерный для больных 3-й группы, частично нормализовался на фоне антиоксидантной коррекции, тогда как после традиционной терапии параметры сохраняли свои исходные значения. Так после проведения 3-х месячного курса антиоксидантной терапии с использованием липоевой кислоты, убихинона, витаминов А и Е уровень общего холестерина был снижен на 18 %. При этом снижение общего холестерина в основном достигалось за счет снижения его содержания в составе липопротеинов низкой плотности, что является прогностически благоприятным с точки зрения снижения риска развития атеросклероза и сосудистых поздних осложнений. Следует отметить, что выраженность воспалительной реакции у больных 2-4-й групп, оцениваемой по уровню С-реактивного белка, легко снижалась до уровня контроля, как на фоне традиционной, так и после комплексной терапии, дополненной антиоксидантами. Это указывает на в целом верную направленность терапии хронической воспалительной болезни матки, направленной на элиминацию инфекционного возбудителя и стихание воспалительной реакции. Однако, в

ситуации сочетанного течения метаболического синдрома, следует дополнительно проводить коррекцию метаболических нарушений, характерных и для этого синдрома, протекающих тяжелее на фоне коморбидных состояний.

Оценка изменения общей антиоксидантной активности после проведения терапии ожидаемо продемонстрировала хороший отклик на метаболическую коррекцию. Было показано, что исходно сниженный уровень железо-восстанавливающей способности плазмы крови больных 2-4-й групп полностью не восстанавливался на фоне традиционной терапии даже спустя 3 месяца. Это может быть косвенным результатом существования хронического очага воспаления и быть прогностическим маркером развития обострения заболевания. Тем не менее на фоне терапии, дополненной липоевой кислотой, убихиноном, витаминами А и Е, уровень рассматриваемого показателя возрастал в плазме крови больных всех групп, достигая уровня контроля. Этот результат был также ожидаем, так как само поступление в кровь используемых для терапии средств уже повышает ее восстановительную способность. Проследить за тем, как это отражается на других патобиохимических звеньях, можно анализируя состояние ряда показателей системы антиоксидантной защиты и маркеров накопления продуктов окислительных модификаций. Во-первых, изменения степени радикальной сорбции ABTS полностью совпадали с изменениями общей антиоксидантной активности, определенной методом FRAP, что может точнее указывать не только на накопление в крови потенциальных антиоксидантов, но и собственно на усиление антирадикальной активности плазмы крови. В условиях *in vivo* это свойство должно объективнее отражать усиление протективного потенциала системы антиоксидантной защиты. В предыдущем разделе было сделано предположение о ведущем значении тиолового звена в нарушении баланса анти-/прооксиданты у больных 3-й групп с сочетанным течением метаболического синдрома. Результаты оценки

эффективности терапии согласуются с этим предположением. У больных 2-й и 4-й групп не было никаких отклонений содержания SH-групп в плазме крови от контрольного уровня ни на одном из этапов исследования. Только у больных 3-й группы, у которых был определен наиболее низкий уровень общей антиоксидантной активности, отмечался также низкий уровень тиоловых групп, остававшийся сниженным и после проведения терапии по традиционной схеме. Проведение антиоксидантной коррекции способствовало росту анализируемого параметра до уровня контроля. В состав комплексной антиоксидантной терапии входила липоевая кислота – соединение, содержащее 2 свободные SH-группы, способные эффективно защищать от окисления аналогичные функциональные группы белков плазмы крови. Аналогично изменению общей антиоксидантной активности крови больных всех изученных групп больных, а также тиоловых групп плазмы крови больных 3-й групп, увеличивалось на фоне терапии содержание восстановленного глутатиона. Нормализация изученных параметров на фоне исследуемой терапии свидетельствует о правильности подобранных средств и верности направления коррекции.

Изменения активности ферментов системы глутатиона на фоне проведения терапии по стандартной схеме или с дополнительным использованием антиоксидантов практически совпадали. При этом направление изменений после лечения соответствовало снижению интенсивности окислительного стресса. Однако, активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в эритроцитарной взвеси больных всех групп оставалась увеличенной, относительно контроля, что все-таки указывает на некоторую напряженность функционального состояния системы антиоксидантной защиты. Интересной особенностью является изменение активности глутатионредуктазы у больных 3-й группы. На начальном этапе исследования активность не отличалась от уровня значения соответствующего параметра испытуемых лиц 1-й группы, но после

проведения курса терапии – увеличивалась. Возможно, что на этапе обострения заболевания у больных 3-й группы данное звено находилось уже в фазе субкомпенсации, направленной на дисбаланс ферментативной активности со снижением уровня активности глутатионредуктазы, но после проведения лечения удавалось усилить адаптивный потенциал ферментативного звена антиоксидантной системы.

Анализ активности каталазы и супероксиддисмутазы показал более высокую эффективность антиоксидантной коррекции, что отражалось частичной нормализацией активности указанных ферментов только в подгруппах больных, дополнительно получавших липоевую кислоту, убихинон, витамины А и Е. Частичное восстановление нормальных значений каталазной и супероксиддисмутазной активности даже на фоне антиоксидантной коррекции свидетельствует о сохранении низкоинтенсивного окислительного стресса у больных всех изученных групп, что может отчасти способствовать обострению в перспективе развития заболевания.

Исследование ТБК-реактивных продуктов в крови больных показало возможность снижения уровня данного маркера окислительного стресса как на фоне традиционной терапии, так и при дополнительном использовании антиоксидантов. При этом у больных 3-й группы, у которых исходно было наиболее высокое содержание анализируемых патологических продуктов, после курса стандартной терапии сохранялся немного увеличенный уровень анализируемого параметра – на 10 % выше контроля, но при введении антиоксидантов данный показатель снижался до уровня контрольных цифр, также как в других группах больных. Кроме того, проведение дополнительной метаболической коррекции способствовало снижению содержания в плазме крови больных 4-й группы остатков битирозина до уровня нормальных значений данного параметра. Высокая эффективность антиоксидантной терапии также подтверждалась более существенным

снижением концентрации субстратов эндогенной интоксикации в крови больных. Это было установлено при исследовании содержания низко- и среднемолекулярных соединений в эритроцитарной взвеси больных 4-й группы.

Результаты исследования показали более высокую эффективность проведения терапии с дополнительным использованием компонентов антиоксидантной направленности действия: липоевая кислота (1200 мг/сутки), убихинон (коэнзим Q₁₀, 500 мг/сутки), витамины А (ретинол, 55 мг/сутки) и Е (α -токоферол, 100 мг/сутки). Этот вывод подтвержден более выраженным ростом общей антиоксидантной способности плазмы крови, сопровождающимся статистически значимым увеличением уровня тиоловых групп, активности супероксиддисмутазы, снижением каталазной активности и концентрации продуктов окислительных модификаций биомолекул. Кроме того, эффективность коррекции подтверждена лучшим контролем дисбаланса липидного обмена у больных хронической воспалительной болезнью матки, протекающей на фоне метаболического синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная структура заболеваний гинекологического профиля представлена в первую очередь воспалительными заболеваниями, такими как хроническая воспалительная болезнь матки, нередко сочетающаяся с распространением процесса на маточные трубы и яичники. Хронический эндометрит, сальпингит и оофорит составляют свыше 50 % всех стационарных и амбулаторных больных гинекологических отделений. Основной проблемой данных нозологических форм является высокий риск развития осложнений, результатом которых может стать бесплодие, внематочная беременность, злокачественные новообразования [Teng-Kai Yang et al., 2017]. В последнее десятилетие практикующие специалисты и исследователи указывают на опасную тенденцию развития воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин все более молодого возраста, находящихся в активном репродуктивном периоде [Л.А. Озолия и соавт., 2013; К. Kitaya et al., 2016]. Важным направлением современных исследований является изучение особенностей течения коморбидных заболеваний. Можно отметить, что сочетанное течение ВЗОМТ и эндокринных нарушений (метаболический синдром, гипотиреоз и др.) значительно отличается от изолированного течения отдельных нозологических форм не только выраженностью патологического процесса, но и качественными особенностями его проявлений. Другим актуальным направлением исследований является разработка методов метаболической коррекции с использованием средств антиоксидантной направленности действия. Развитие окислительного стресса или дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы – основа развития и прогрессирования воспалительных процессов, в том числе локализованных в области репродуктивного тракта женщин. Снижение интенсивности свободнорадикальных процессов и поддержка функциональной активности

эндогенной системы антиоксидантной защиты является одним из перспективных подходов к комплексной терапии ВЗОМТ [Н.К. Зенков и соавт., 2010; Y.J. Cho et al., 2018].

Развитие окислительного стресса у больных ВЗОМТ и роль его в формировании осложнений обсуждается в отечественной и зарубежной литературе [О.А. Пересада и соавт., 2012; J. Donnez et al., 2016; K. Kitaya et al., 2018]. Известно, что на фоне хронической воспалительной болезни матки отмечается увеличение концентрации перекисного окисления липидов и окислительных повреждений белков в крови [О.С. Городецкая, Р. Чандра-Д'Мелло, 2012; И.Н. Данусевич и соавт., 2016; A.C. Nsonwu-Anyanwu et al., 2011]. Авторы акцентируют внимание на распространенность у больных гинекологическими заболеваниями нарушений обмена железа – металла с переменной валентностью, способного участвовать в иницировании свободнорадикальных процессов [О.П. Виноградова и соавт., 2013; З.Б. Хаятова и соавт., 2019]. Нарушения работы системы антиоксидантной защиты сопровождается дисбалансом ее ферментативного звена со снижением каталазной и супероксиддисмутазной активности [Н.В. Кириллова и соавт., 2017; Л.И. Колесникова и соавт., 2013; N. Yilmaz et al., 2018]. Практически не вызывает сегодня сомнений ведущее значение в развитии поздних осложнений сахарного диабета и прогрессировании метаболических нарушений при гипотиреозе интенсификации свободнорадикальных процессов и формирования окислительного стресса.

В связи с вышеизложенным, целью исследования было определение особенностей нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса и возможностей их коррекции у больных с коморбидным течением гинекологических и эндокринных заболеваний. Для достижения обозначенной цели было выполнено исследование с участием 110 женщин, разделенных на 4 группы: контрольная группа (1-я группа, n = 20), группа больных ВЗОМТ (группа сравнения, 2-я группа, n = 30) и две основные

группы, представленные больными ВЗОМТ с сочетанным течением метаболического синдрома (3-я группа, n = 30) или гипотиреоза (4-я группа, n = 30). Для оценки эффективности дополнительной антиоксидантной коррекции в сравнении с традиционной схемой терапии группы больных были разделены на подгруппы по 20 человек. Больные 1-й подгруппы (подгруппы 2-1, 3-1 и 4-1) получали лечение согласно традиционной схеме терапии. Больным 2-й подгруппы (подгруппы 2-2, 3-2 и 4-2) дополнительно к традиционной схеме терапии назначали липоевую кислоту (1200 мг/сутки), убихинон (коэнзим Q₁₀, 500 мг/сутки), витамины А (ретинол, 55 мг/сутки) и Е (α-токоферол, 100 мг/сутки). Для оценки изменений биохимических показателей в процессе лечения и эффективности антиоксидантной коррекции осуществляли забор цельной гепаринизированной крови до начала лечения и через 3 месяца.

Оценка особенностей течения ВЗОМТ на фоне гормональных нарушений и эффективности использования антиоксидантных средств основывалась на проведении общеклинических лабораторных исследований (ОАК, ОАМ, стандартные биохимические исследования показателей углеводного, липидного, белкового, электролитного обмена), определении показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса, функциональной системы детоксикации и статистической обработки полученных данных.

Оценка белкового обмена включала определение концентрации общего белка, альбуминов, креатинина и мочевины в плазме крови. Сравнение представленных показателей не выявило каких-либо особенностей у больных женщин 2-4-й групп. Все показатели находились в пределах нормальной области, что было ожидаемо. Вероятно, что это может быть обусловлено компенсированным течением эндокринных нарушений у больных с коморбидными формами заболеваний. Тем не менее у больных 3-й группы с сочетанным течением метаболического синдрома были выявлены существенные нарушения липидного профиля, характеризующиеся

статистически значимым увеличением концентрации не только общего холестерина на 22 %, но и холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности на 30 % и 17 % соответственно, а также триглицеридов плазмы крови в 1,9 раза. Выявленные нарушения липидного обмена у больных 3-й группы обусловлены более широким вовлечением этого звена метаболизма в развитие комплекса нарушений на фоне метаболического синдрома. В частности, известно, что одним из наиболее принципиальных симптомов этого состояния является ожирение, характеризующееся дислипидемией.

Для оценки состояния эндогенной системы антиоксидантной защиты в первую очередь была определена общая антиоксидантная активность двумя принципиально разными способами. Уже в этом случае были определены отличия у больных 3-й и 4-й групп между собой. Так, железо-восстанавливающая способность плазмы крови больных с изолированной формой хронической воспалительной болезни матки была снижена относительно контроля на 23 %. Практически аналогичные значения показателя были определены у больных 4-й группы, а для больных с сочетанным течением метаболического синдрома были характерны сниженные значения рассматриваемого параметра на 42 %. Для более объективного анализа выполнили определение аналогичного показателя другим методом – способом оценки радикальной сорбции биожидкостью. При этом получили результаты практически совпадающие с результатами оценки железо-восстанавливающей способности. Схожая способность проявлять восстанавливающие свойства с ионами Fe^{3+} и по отношению к радикалу позволяет сформулировать вывод о снижении протективного действия антиоксидантной системы крови больных всех групп, но в особенности больных 3-й группы.

Оценка функционального состояния отдельных компонентов антиоксидантной системы позволила выделить особенности нарушений у больных различных групп. В частности, анализ уровня тиоловых групп в

плазме крови позволил обнаружить их снижение на 15 % относительно группы контроля только у больных 3-й группы. Это уже отчасти может объяснять более низкий уровень общей антиоксидантной активности плазмы крови больных с сочетанным течением хронической воспалительной болезни матки на фоне метаболического синдрома. Содержание глутатиона в отличие от тиоловых групп плазмы крови было снижено в крови больных всех групп на 15–25 % относительно контроля, но наиболее низкие цифры были получены при определении параметра больных 3-й группы. Активность глутатионпероксидазы была увеличена в эритроцитарной взвеси больных всех групп на 27–37 % без каких-либо особенностей между группами больных. Это характеризует напряжение функционального состояния ферментативного звена системы антиоксидантной защиты и характерны для компенсаторной фазы окислительного стресса. Аналогичным образом активность глутатионредуктазы была увеличена в крови больных 2-й и 4-й групп на 21–30 %, однако у больных 3-й группы уровень данного параметра оставался в пределах контрольных значений. Более низкая активность глутатионредуктазы, фермента – регенерирующего глутатион, может объяснять более низкие значения концентрации тиолсодержащего трипептида и общей антиоксидантной активности у больных на фоне метаболического синдрома. С учетом выявленных особенностей поддержка данного звена антиоксидантной системы может оказать решающее значение в комплексной терапии обострения и профилактики рецидивов у больных хронической воспалительной болезнью матки на фоне эндокринных нарушений.

Оценка изменений активности супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитарной взвеси больных также показала наличие некоторых особенностей нарушений. Так, каталазная активность имела тенденцию к увеличению на 13–22 %, что было выявлено у больных всех групп. Активность супероксиддисмутазы наоборот имела тенденцию к снижению.

При этом снижение ферментативной активности в крови больных 2-й и 4-й групп достигало 17–23 %, тогда как у больных 3-й группы были выявлены наиболее значимые изменения – снижение активности супероксиддисмутазы на 43 %. В данной ситуации более выраженное снижение супероксиддисмутазной активности на фоне метаболического синдрома, характеризует более тяжелое течение патологического процесса или более тяжелую степень активности воспаления.

В результате оценки содержания ди-/триеновых конъюгатов было установлено увеличенное их содержание в эритроцитарной взвеси у больных всех групп в равной степени – на 38–43 %. Однако оценка концентрации ТБК-реактивных продуктов показала наличие статистически значимых отличий между параметрами группы больных с изолированным течением хронической воспалительной болезни матки и группами больных с сочетанным течением метаболического синдрома или гипотиреоза. Ключевой особенностью в данном случае было выявление повышенной концентрации продуктов окислительных повреждений липидов у больных 4-й группы, относительно группы сравнения, хотя ранее было показано, что выраженность нарушений состояния системы антиоксидантной защиты у больных 2-й и 4-й групп практически идентична. Вероятно, что даже компенсированное течение гипотиреоза способствует усилению свободнорадикальных процессов у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза. Аналогичные результаты показала оценка содержания битирозина, концентрация которого была увеличена в плазме крови больных всех групп на 29–40 %.

Оценка уровня эндогенной интоксикации показала развитие компенсированной фазы эндотоксикоза, характеризующейся увеличенными на 29 % значениями эритроцитарной фракции токсических субстратов у больных 2-й группы, тогда как уровень плазменной фракции оставался в пределах контрольных значений соответствующего показателя. Обострение

хронической воспалительной болезни матки на фоне гипотиреоза сопровождалось также небольшим ростом плазменной фракции субстратов эндогенной интоксикации – на 18 % относительно контроля, но анализ данных не позволил установить статистически значимые отличия от группы сравнения. Для больных с сочетанным течением метаболического синдрома было характерно дальнейшее увеличение содержания плазменной фракции токсинов уже на 36 %. Таким образом, уровень эндогенной интоксикации у больных изученных групп характеризовался постепенным нарастанием содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазменной фракции, так как пик эритроцитарной фракции был достигнут уже в крови больных 2-й группы. Это характерно для стадии накопления токсических субстратов и активной работы функциональной системы детоксикации.

Исследование показателей флуоресценции плазмы крови – собственной флуоресценции триптофанилов белков и зондовой флуоресценции 1,8-АНС, показало также наличие статистически значимых изменений, что может быть обусловлено модификациями белков вследствие их окислительных модификаций или связывания субстратов эндогенной интоксикации. В ходе анализа данных собственной флуоресценции плазмы крови было установлено сниженное ее значение на 13–16 % у больных всех изученных групп. Определение интенсивности флуоресценции 1,8-АНС позволило уже дифференцировать больных 3-й группы и больных 2-й, 4-й групп, поскольку анализируемый параметр больных с сочетанным течением метаболического синдрома был статистически значимо ниже уровня соответствующего параметра больных группы сравнения.

Полученные данные показали наличие особенностей нарушения обмена веществ у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома и гипотиреоза. На фоне компенсированного гипотиреоза практически не было выявлено каких-либо особенностей, кроме статистически значимо более высокого уровня ТБК-

реактивных продуктов относительно больных группы сравнения. Это указывает на наличие невыясненных механизмов усиления окислительного стресса на фоне компенсированного гипотиреоза у больных хронической воспалительной болезнью матки в стадии обострения. Для больных с сочетанным течением метаболического синдрома были характерны дислипидемия и более выраженные проявления окислительного стресса и эндогенной интоксикации, в сравнении с больных 2-й и 4-й групп. Ведущим звеном в нарушениях прооксидантно-антиоксидантного баланса было тиоловое звено, так как отличия от группы сравнения больных 3-й группы заключались в основном в более низких значениях уровня тиоловых групп плазмы крови, концентрации восстановленной формы глутатиона и активности глутатионредуктазы эритроцитарной взвеси. Выявленные изменения указывают на возможность дифференцированного подхода к лабораторной оценке метаболических нарушений у изученных групп больных и необходимость проведения коррекции дисбаланса системы антиоксидантной защиты, особенно на фоне метаболического синдрома.

Выявленные нарушения окислительного метаболизма у больных ВЗОМТ с сочетанным течением метаболического синдрома или гипотиреоза являются обоснованием для проведения метаболической коррекции антиоксидантной направленности действия. Тем более, что самостоятельно данные нарушения не нормализуются, а проведение консервативной терапии по традиционной схеме, включающей антибактериальную и противовоспалительную терапию, слабо способствуют их нормализации.

В результате проведенных исследований было установлено, что дисбаланс липидного обмена, характерный для больных 3-й группы, частично нормализовался на фоне антиоксидантной коррекции, тогда как после традиционной терапии показатели оставались в пределах исходных значений. Так после проведения 3-х месячного курса антиоксидантной терапии с использованием липоевой кислоты, убихинона, витаминов А и Е

уровень общего холестерина был снижен на 18 %. При этом снижение общего холестерина в основном достигалось за счет снижения его содержания в составе липопротеинов низкой плотности, что является прогностически благоприятным с точки зрения снижения риска развития атеросклероза. Следует отметить, что выраженность воспалительной реакции у больных 2-4-й групп, оцениваемой по уровню С-реактивного белка, легко снижалась до уровня контроля, как на фоне традиционной, так и после комплексной терапии, дополненной антиоксидантами. Это указывает на в целом верную направленность терапии хронической воспалительной болезни матки. Однако, в ситуации сочетанного течения метаболического синдрома, следует дополнительно проводить коррекцию метаболических нарушений, характерных и для этого синдрома.

Оценка изменения общей антиоксидантной активности после проведения терапии ожидаемо продемонстрировала хороший отклик на метаболическую коррекцию. Исходно сниженный уровень железо-восстанавливающей способности плазмы крови больных 2-4-й групп полностью не восстанавливался на фоне традиционной терапии даже спустя 3 месяца. Это может быть косвенным результатом существования хронического очага воспаления и быть прогностическим маркером развития обострения хронической воспалительной болезни матки. Тем не менее на фоне терапии, дополненной липоевой кислотой, убихиноном, витаминами А и Е, уровень рассматриваемого показателя статистически значимо увеличивался в плазме крови больных всех групп, достигая уровня контроля. Изменения степени радикальной сорбции ABTS полностью совпадали с изменениями общей антиоксидантной активности, определенной методом FRAP, что может точнее указывать не только на накопление в крови потенциальных антиокислителей, но и собственно на усиление антирадикальной активности плазмы крови. Результаты оценки эффективности терапии согласуются с предположением о ведущем значении

тиолового звена в нарушении баланса анти-/прооксиданты у больных 3-й групп. Только у больных 3-й группы, у которых был определен наиболее низкий уровень общей антиоксидантной активности, отмечался также низкий уровень тиоловых групп, остававшийся сниженным и после проведения терапии по традиционной схеме. Проведение антиоксидантной коррекции способствовало росту анализируемого параметра до уровня контроля. Аналогично изменению общей антиоксидантной активности крови больных всех изученных групп больных, а также тиоловых групп плазмы крови больных 3-й групп, увеличивалось на фоне терапии содержание восстановленного глутатиона. Нормализация изученных параметров на фоне исследуемой терапии свидетельствует о правильности подобранных средств и верности направления коррекции.

Изменения активности ферментов – глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, после проведения терапии по стандартной схеме или с дополнительным использованием антиоксидантов практически совпадали. Однако, активность рассматриваемых ферментов в эритроцитарной взвеси больных всех групп оставалась увеличенной, относительно контроля, что все-таки указывает на некоторую напряженность функционального состояния системы антиоксидантной защиты.

Анализ активности каталазы и супероксиддисмутазы показал более высокую эффективность антиоксидантной коррекции, что отражалось частичной нормализацией активности указанных ферментов только в подгруппах больных, дополнительно получавших липоевую кислоту, убихинон, витамины А и Е. Частичное восстановление нормальных значений каталазной и супероксиддисмутазной активности даже на фоне антиоксидантной коррекции свидетельствует о сохранении низкоинтенсивного окислительного стресса у больных всех изученных групп, что может отчасти способствовать обострению в перспективе развития заболевания.

Исследование уровня накопления ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси больных показало возможность снижения уровня данного маркера окислительного стресса как на фоне традиционной терапии, так и при дополнительном использовании антиоксидантов. При этом у больных 3-й группы, у которых исходно было наиболее высокое содержание продуктов окислительных повреждений биомолекул, после курса стандартной терапии сохранялся немного увеличенный уровень анализируемого параметра – на 10 % выше контроля, но при введении средств антиоксидантной направленности действия данный показатель снижался до уровня контрольных цифр, также как в других группах больных. Проведение дополнительной метаболической коррекции способствовало снижению содержания в плазме крови больных 4-й группы остатков битирозина до уровня нормальных значений данного параметра. Высокая эффективность антиоксидантной терапии также подтверждалась более существенным снижением концентрации субстратов эндогенной интоксикации в крови больных. Это было выявлено при исследовании содержания веществ со средней и низкой молекулярной массой в эритроцитарной взвеси больных 4-й группы.

Таким образом, полученные результаты позволили выделить несколько особенностей нарушений обмена веществ у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне эндокринных нарушений и показать возможные пути коррекции. В частности, было установлено, что коморбидное течение анализируемых нозологических форм сопровождается более выраженными проявлениями дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы. В сравнении с показателями больных с изолированной формой хронической воспалительной болезни матки у больных 3-й группы, с сочетанным течением метаболического синдрома, были статистически значимо более низкие значения общей антиоксидантной активности, концентрации глутатиона, более высокие концентрации

продуктов окислительных модификаций биомолекул, а также более выраженные проявления дисбаланса ферментного звена системы антиоксидантной защиты. При этом большинство перечисленных маркеров окислительного стресса оставались измененными в негативную сторону и после проведения стандартного курса терапии. Развитие хронической воспалительной болезни матки на фоне компенсированного гипотиреоза в целом сопровождалось такими же изменениями маркеров окислительного стресса, которые были характерны и для больных группы сравнения. Однако и в данном случае были выявлены статистически значимо более высокие значения концентрации ТБК-реактивных продуктов, что указывает на наличие механизмов усиления интенсивности свободнорадикальных процессов. Оценка метаболических показателей после 3-х месячного курса терапии и наблюдения показала более высокую эффективность коррекции с дополнительным введением средств антиоксидантной направленности действия: липоевая кислота, убихинон, витамины А и Е. Этот вывод подтвержден более выраженным ростом общей антиоксидантной активности плазмы крови, сопровождающимся статистически значимым увеличением уровня тиоловых групп, активности супероксиддисмутазы, снижением каталазной активности и концентрации продуктов окислительных модификаций биомолекул. Кроме того, эффективность коррекции подтверждена лучшим контролем дисбаланса липидного обмена у больных хронической воспалительной болезнью матки, протекающей на фоне метаболического синдрома.

ВЫВОДЫ

1. Для больных хронической воспалительной болезнью матки с сочетанным течением метаболического синдрома характерны дислипидемия и более выраженные проявления окислительного стресса и эндогенной интоксикации, в сравнении с больными изолированной формой гинекологической патологии. Ведущим звеном в нарушениях прооксидантно-антиоксидантного баланса было тиоловое звено, так как отличия от группы сравнения заключались в основном в более низких значениях уровня тиоловых групп плазмы крови, концентрации восстановленной формы глутатиона и активности глутатионредуктазы эритроцитарной взвеси.

2. Установлено, что у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза практически не было выявлено каких-либо особенностей нарушений обмена веществ, кроме статистически значимо более высокого уровня ТБК-реактивных продуктов относительно больных группы сравнения.

3. Уровень эндогенной интоксикации у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне эндокринных нарушений характеризовался увеличенным на 18–36 % содержанием веществ со средней и низкой молекулярной массой в плазменной фракции. Содержание эритроцитарной фракции токсинов было увеличено в равной степени у больных сочетанной или изолированной формой патологии – на 29–39 % относительно контроля. Это характерно для стадии накопления токсических субстратов и активной работы функциональной системы детоксикации.

4. Проведение стандартной терапии, включающей антибактериальные и противовоспалительные средства, сопровождалось сохранением дисбаланса липидного обмена у больных хронической воспалительной болезнью матки на фоне метаболического синдрома. Исходно сниженный на

23–42 % уровень антиоксидантной активности плазмы крови больных полностью не восстанавливался на фоне традиционной терапии даже спустя 3 месяца. Сохранялся дисбаланс ферментного звена системы антиоксидантной защиты. Это может быть косвенным результатом существования хронического очага воспаления и быть прогностическим маркером развития обострения хронической воспалительной болезни матки.

5. Результаты исследования показали более высокую эффективность проведения терапии с дополнительным введением средств антиоксидантной направленности действия: липоевая кислота (1200 мг/сутки), убихинон (коэнзим Q₁₀, 500 мг/сутки), витамины А (ретинол, 55 мг/сутки) и Е (α-токоферол, 100 мг/сутки). Этот вывод подтвержден более выраженным ростом общей антиоксидантной активности плазмы крови, сопровождающимся статистически значимым увеличением уровня тиоловых групп до контрольных значений, нормализацией активности супероксиддисмутазы и каталазы, снижением концентрации продуктов окислительных модификаций биомолекул до уровня контроля. Кроме того, эффективность коррекции подтверждена лучшим контролем дисбаланса липидного обмена у больных хронической воспалительной болезнью матки, протекающей на фоне метаболического синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для проведения эффективной коррекции метаболических нарушений у больных воспалительной болезнью матки, протекающих на фоне метаболического синдрома или гипотиреоза целесообразно дополнительно применять средства антиоксидантной направленности действия: липоевая кислота (1200 мг/сутки), убихинон (коэнзим Q₁₀, 500 мг/сутки), витамины А (ретинол, 55 мг/сутки) и Е (α-токоферол, 100 мг/сутки).

2. Для оценки тяжести биохимических нарушений и эффективности терапии у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне метаболического синдрома целесообразно дополнительно определять общую антиоксидантную активность, уровень тиоловых групп плазмы крови, интенсивность зондовой флуоресценции 1,8-АНС в плазме крови, концентрацию глутатиона и ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси – показатели, которые статистически значимо отличаются от значений аналогичных показателей группы больных с изолированной формой гинекологической патологии.

3. Проведение оценки метаболических нарушений у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне гипотиреоза целесообразно дополнить определением уровня окислительных повреждений биомолекул – содержанием ТБК-реактивных продуктов, так у больных данной группы наблюдается статистически значимое усиление свободнорадикальных процессов, относительно группы лиц с изолированной формой хронической воспалительной болезни матки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНС	– 1-анилинонафталин-8-сульфонат
АОА	– антиоксидантная активность
ВЗОМТ	– воспалительные заболевания органов малого таза
ВСиНММ	– вещества со средней и низкой молекулярной массой
ГПО	– глутатионпероксидаза
ГР	– глутатионредуктаза
ГТ	– гипотиреоз
КАТ	– каталаза
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
МС	– метаболический синдром
СОД	– супероксиддисмутаза
ТБК	– тиобарбитуровая кислота
ABTS	– 2,2'-азино-бис-(3-этилбензтиозолин-6-сульфо кислота)
FRAP	– железо-восстанавливающая способность плазмы крови (Ferric reducing / antioxidant power)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашова, Е.И. Роль конечных продуктов гликирования в репродукции / Е.И. Абашова, М.И. Ярмолинская, О.Л. Булгакова // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25. – № 4. – С. 13–20.
2. Абдрахманов, Р.М. Клинико-лабораторная оценка роли условно-патогенной флоры, передаваемой половым путем, в формировании патологических состояний шейки матки и цервикального канала у женщин репродуктивного возраста / Р.М. Абдрахманов, А.С. Петрова, А.Р. Абдрахманов // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 1. – С. 72.
3. 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.
4. Батурин, В.А. Изучение микробиоты урогенитального тракта женщин репродуктивного возраста при воспалительных заболеваниях органов малого таза в поликлинических условиях / В.А. Батурин, Р.О. Бошян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13. – № 2. – С. 415–416.
5. Бебнева, Т.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза / Т.Н. Бебнева, К.Ф. Дамирова // Гинекология. – 2019. – Т. 21. – № 5. – С. 39–44.
6. Беленичев, И.Ф. Место тиотриазолина в галерее современных метаболитотропных лекарственных средств / И.Ф. Беленичев, В.А. Визир, В.И. Мамчур, А.В. Курята // Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21. – № 1 (112). – С. 118–128.
7. Бонь, Е.И. Роль митохондрий в энергетике клетки и характеризующие ее молекулярные маркеры / Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович // Оренбургский медицинский вестник. – 2019. – Т. VII. – № 1 (25). – С. 47–52.

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

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

10. 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.

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

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

13. 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.

14. Гаврилова, О.А. Изменение параметров системы липопероксидации – антиоксидантной защиты у подростков с ожирением и жировым гепатозом /

О.А. Гаврилова, Л.В. Рычкова, М.А. Даренская, Л.А. Гребенкина, О.В. Кравцова, Л.В. Натяганова // *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 9–13.

15. 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.

16. 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.

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

18. Данусевич, И.Н. Состояние эндокринной и иммунной систем у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями / И.Н. Данусевич // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2013. – № 8–3. – С. 108–111.

19. 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 (92). – С. 18–20.

20. Даренская, М.А. Окислительный стресс: патогенетическая роль в развитии сахарного диабета и его осложнений, терапевтические подходы к коррекции / М.А. Даренская, Л.И. Колесникова, С.И. Колесников // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2021. – Т. 171. – № 2. – С. 136–149.

21. Долгошапко, О.Н. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза с позиции синдрома эндогенной интоксикации / О.Н. Долгошапко, А.Б. Матийцев, А.Г. Гринцов, Г.Г. Пилюгин, А.А. Христуленко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 28. – № 4. – С. 345–347.

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

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

24. Зароченцева, Н.В. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Н.В. Зароченцева, А.К. Аршакян, Н.С. Меньшикова, Ю.П. Титченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 5. – С. 21–27.

25. 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.

26. Зиганшин, А.М. Оптимизация комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / А.М. Зиганшин, В.А. Мудров // Гинекология. – 2019. – Т. 21. – № 3. – С. 30–34.

27. Калинина, Н.С. Хронический эндометрит: современные принципы лечения, направленные на снижение репродуктивных потерь / Н.С. Калинина, Ю.А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 9. – С. 51–55.

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

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

30. 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.

31. 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. Сутурина, Л.А. Гребенкина, М.И. Долгих // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9–5. – С. 829–832.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. Крутова, В.А. Неoadъювантная диагностика и лечение хронического эндометрита / В.А. Крутова, А.М. Чулкова, Д.Л. Ванян, Л.М. Чуприненко, Р.А. Каспарян, Е.Е. Копытко, Т.Г. Дьякова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 1. – С. 23–29.

36. Купцова, Е.Н. Современные представления о патогенезе диабетической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. патогенетическое обоснование применения природных лечебных факторов при сахарном диабете / Е.Н. Купцова, Л.А.Ботвинаева // Курортная медицина. – 2020. – № 3. – С. 57–68.

37. Лыкова, С.Г. Метаболический синдром и псориаз как коморбидные состояния / С.Г. Лыкова, А.В. Спицына, М.А. Моржанаева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 93–98.

38. Лысенко, О.В. Липидный профиль крови пациенток с патологией эндометрия / О.В. Лысенко, Т.А. Рождественская // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6. – № 1 (43). – С. 10–16.

39. Мальгина, Г.Б. Особенности метаболизма и клеточного энергообмена у беременных старшего репродуктивного возраста при спонтанной и индуцированной беременности / Г.Б. Мальгина, Е.Е. Смирнова, Л.А. Пестряева, И.В. Данькова, Т.Б. Третьякова // Лечение и профилактика. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 38–42.

40. Мелконьянц, Т.Г. Эффективность антиоксидантной коррекции у больных с хронической воспалительной болезнью матки и метаболическим синдромом / Т.Г. Мелконьянц, И.М. Быков, К.А. Попов, Ю.В. Грушевская, А.П. Сторожук // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Vol. 15 (4). – P. 535–538.

41. Нурадилова, Д.М. Возможности коррекции показателей иммунологической реактивности у женщин репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями органов малого таза / Д.М. Нурадилова, С.Б. Калимолдаева // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 4. – С. 454–457.

42. 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.

43. Омашарифа, Ж.П. Бесплодие трубного гонеза: иммунные и метаболнческие нарушения на системном и местном уровне / Ж.П. Омашарифа, А.А. Конопля // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13. – № 2–2. – С. 882–884.

44. Осикбаева, С.О. Энергетический метаболнзм – гликолиз в нормальных и раковых клетках / С.О. Осикбаева, С.Т. Тулеуханов, З.С. Орынбаева // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 2. – С. 243–246.

45. Пересада, О.А. Функционально-метаболнческое 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.

46. 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.

47. 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.

48. Прокудина, Е.С. Роль активных форм кислорода в патогенезе дисфункции адипоцитов при метаболнческом синдроме: перспективы фармакологической коррекции / Е.С. Прокудина, Л.Н. Маслов, В.В. Иванов, И.Д. Беспалова, Д.С. Письменный, Н.С. Воронков // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72. – № 1. – С. 11–16.

49. Сальникова, И.А. Обоснование эффективности применения аминодигидрофталазиндина натрия в комплексном лечении хронического эндометрита у девушек раннего репродуктивного возраста с рецидивом маточного кровотечения / И.А. Сальникова, Е.В. Уварова // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 3. – С. 127–134.

50. Свиридова, Н.И. Факторы риска развития нарушений репродуктивной функции женщин, перенесших послеродовой эндометрит / Н.И. Свиридова, М.И. Хасаева // Акушерство и гинекология. – 2020. – № S4. – С. 194–196.

51. Селихова, М.С. Современные акценты в диагностике воспалительных заболеваний органов малого таза / М.С. Селихова, П.А. Солтыс // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2020. – Т. 7. – № 1. – С. 37–42.

52. Сенчукова, С.Р. Этиологическая структура воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин фертильного возраста в современных условиях / С.Р. Сенчукова, А.К. Пичигина, О.П. Молодых // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 69.

53. Скворцов, В.В. Диагностика и фармакотерапия воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин / В.В. Скворцов, М.В. Луньков, Е.М. Скворцова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2018. – Т. 5. – № 4. – С. 177–181.

54. Солтыс, П.А. Микробиом репродуктивного тракта женщины и воспалительные заболевания органов малого таза / П.А. Солтыс, М.С. Селихова // Якутский медицинский журнал. – 2020. – № 1 (69). – С. 95–98.

55. Тапильская, Н.И. Обоснование эффективности антибактериальной терапии в лечении хронической воспалительной болезни матки / Н.И. Тапильская, С.А. Карпеев, С.Н. Гайдуков // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 2. – С. 130–138.

56. Тиньков, А.А. Взаимосвязь сывороточной концентрации металлов и металлоидов с маркерами метаболического риска женщин с избыточным весом и ожирением / А.А. Тиньков, О.П. Айсувакова, М.Г. Скальная, А.В. Скальный // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23. – № 5. – С. 23–29.

57. Филимонов, Р.М. Коморбидность – сочетание хронического эндометрита и заболеваний органов пищеварения / Р.М. Филимонов, Н.В. Котенко, Т.Р. Филимонова, Г.Е. Саламадина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 7 (179). – С. 158–162.

58. Фрис, К.Е. Особенности морфофункционального и рецепторного состояния эндометрия у женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и невынашиванием беременности / К.Е. Фрис, Е.Н. Андреева, Н.М. Платонова, Г.С. Колесникова // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25 (4). – С. 43–50.

59. Хаятова, З.Б. Особенности ферротерапии у женщин с железодефицитной анемией и воспалительными заболеваниями органов малого таза / З.Б. Хаятова, Н.Б. Абдукадилова, А.В. Якимова, Л.А. Шпагина, Т.М. Соколова // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2. – № 2. – С. 108–112.

60. Хлебцова, Е.Б. Фармакоэпидемиология антибактериальных средств при воспалительных заболеваниях органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин / Е.Б. Хлебцова, Х.М. Батаев, З.Н. Идрисова // Вестник Медицинского института. – 2019. – Т. 16. – № 2. – С. 7–11.

61. Чистякова, О.В. Метаболический синдром: причинно-следственные отношения между окислительным стрессом и хроническим воспалением / О.В. Чистякова, И.Б. Сухов, А.О. Шпаков // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2018. – Т. 104. – № 2. – С. 138–155.

62. 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.

63. Шантырь, И.И. Состояние микробиоты кишечника и параметры оксидативного стресса у пациентов с метаболическим синдромом / И.И. Шантырь, Г.Г. Родионов, Ю.А. Фоминых, С.С. Бацков, И.Э. Ушал, Е.А. Колобова, Е.В. Светкина, М.В. Санников // Экология человека. – 2019. – № 6. – С. 23–29.

64. Шарифулин, Э.М. Особенности хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / Э.М. Шарифулин, И.А. Игумнов, О.В. Круско, А.В. Аталян, Л.В. Сутурина // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2020. – Т. 5. – № 6. – С. 27–36.

65. Шрамко, Ю.И. Особенности продукции активных форм кислорода и антиоксидантов при экспериментальном метаболическом синдроме и его коррекции полифенолами винограда / Ю.И. Шрамко, А.В. Кубышкин, И.И. Фомочкина, Л.Л. Алиев, Д.В. Чегодарь, Ю.А. Огай, И.В. Черноусова, С.В. Литвинова, К.О. Таримов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2019. – № 4. – С. 103–113.

66. Якубовский, С.В. Окислительная модификация белков сыворотки крови у больных острым холециститом / С.В. Якубовский, С.В. Ткачев // Медицинский журнал. – 2008. – № 1 (23). – С. 84–86.

67. Ameyaw, E. Misdiagnosis of diabetic ketoacidosis as pelvic inflammatory disease in a Ghanaian teenager: A case report / E. Ameyaw, N.A. Barnes, S.B. Asafo-Agyei, A.D.A. Ansah // Clin. Res. Trials. – 2017. – Vol 3(3). – P. 1–2.

68. Amini, L. The effect of combined vitamin C and vitamin E supplementation on oxidative stress markers in women with endometriosis: a randomized, triple-blind placebo-controlled clinical trial / L. Amini, R. Chekini, M.R. Nateghi, H. Haghani, T. Jamialahmadi, T. Sathyapalan, A. Sahebkar // Pain Res. Manag. – 2021. – Vol. 2021. – P. 5529741.

69. Aouacheri, O. The investigation of the oxidative stress-related parameters in type 2 diabetes mellitus / O. Aouacheri, S. Saka, M. Krim, A. Messaadia, I. Maida // *Can. J. Diabetes.* – 2015. – Vol. 39. – N 1. – P. 44–49.

70. Asadipooya, K. Advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGEs, diabetes, and bone: review of the literature / K. Asadipooya, E.M. Uy // *J. Endocr. Soc.* – 2019. – Vol. 3. – N 10. – P. 1799–1818.

71. Asmat, U. Diabetes mellitus and oxidative stress—a concise review / U. Asmat, K. Abad, K. Ismail // *J. Saudi Pharm. Soc.* – 2016. – Vol. 24. – P. 547–553.

72. Baturin, V.A. The immune status of out-patient women of reproductive age with pelvic inflammatory disease / V.A. Baturin, R.O. Boshyan // *Medical News of North Caucasus.* – 2018. – T. 13. – № 3. – C. 493–496.

73. Bohm, M.K. Pelvic inflammatory disease among privately insured women, united states, 2001–2005 / M.K. Bohm, L. Newman, C.L. Satterwhite, G. Tao, H.S. Weinstock // *Sex. Transm. Dis.* – 2010. – Vol. 37 (3). – P. 131–136.

74. Boyer, F. Oxidative stress and adipocyte biology: focus on the role of AGEs / F. Boyer, J.B. Vidot, A.G. Dubourg, P. Rondeau, M.F. Essop, E. Bourdon // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2015. – Article ID 534873.

75. Brownlee, M. The pathobiology of diabetic complications / M. Brownlee // *Diabetes.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1615–1625

76. Brunham, R.C. Pelvic inflammatory disease / R.C. Brunham, S.L. Gottlieb, J. Paavonen // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372 (21). – P. 2039–2048.

77. Bykov, I. Correction of pathobiochemical disorders in women with pelvic inflammatory diseases and metabolic syndrome / I. Bykov, T. Melkonyants, S. Gubaz, K. Popov, I. Egorova, Yu. Grushevskaya, V. Krutova // *Allergy & Asthma, COVID-19 & COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: innovative technologies, Filodiritto International Proceedings, Bologna, Italy.* – 2021. – P. 191–196.

78. Carvalho-Cruz, P. Cellular glycosylation senses metabolic changes and modulates cell plasticity during epithelial to mesenchymal transition / P. Carvalho-Cruz, F. Alisson-Silva, A.R. Todeschini, W.B. Dias // *Dev. Dyn.* – 2018. – Vol. 247 (3). – P. 481–491.

79. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance 2017. Accessed May 13, 2019. – URL : <https://www.cdc.gov/std/stats17/default.htm>

80. Chayachinda, C. Reproductive outcomes of patients being hospitalised with pelvic inflammatory disease / C. Chayachinda, T. Rekhawasin // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Vol. 37 (2). – P. 228–232.

81. Chesson, H.W. Formulas for estimating the costs averted by sexually transmitted infection (STI) prevention programs in the United States / H.W. Chesson, D. Collins, K. Koski // *Cost. Eff. Resour. Alloc.* – 2008. – Vol. 6. – P. 10.

82. Chiesa-Vottero, A. Xanthogranulomatous salpingitis / A. Chiesa-Vottero // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2020. – Vol. 39 (5). – P. 468–472.

83. 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.

84. Curry, A. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention / A. Curry, T. Williams, M.L. Penny // *Am. Fam. Physician.* – 2019. – Vol. 100 (6). – P. 357–364.

85. Diamond, M.P. Increased risk of endometritis and wound infection after cesarean section in insulin-dependent diabetic women / M.P. Diamond, S.S. Entman, S.L. Salyer, W.K. Vaughn, F.H. Boehm // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1986. – Vol. 155 (2). – P. 297–300.

86. 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.

87. Fernández-Mejía, C. Oxidative Stress in Diabetes Mellitus and the Role of Vitamins With Antioxidant Actions. Oxidative Stress and Chronic Degenerative diseases-a Role for Antioxidants / C. Fernández-Mejía. – 2013. – P. 209.

88. Ferrannini, E. Shift to fatty substrates utilization in response to sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in nondiabetic subjects and type 2 diabetic patients / E. Ferrannini, S. Baldi, S. Frascerra, B. Astiarraga, T. Heise, R. Bizzotto, A. Mari, T.R. Pieber, E. Muscelli // *Diabetes*. – 2016. – Vol. 65. – P. 1190–1195.

89. Gluvic, Z.M. Serum nitric oxide levels correlate with quality of life questionnaires scores of hypothyroid females / Z.M. Gluvic, E.M. Sudar-Milovanovic, V.S. Samardzic, M.M. Obradovic, D.P. Jevremovic, S.P. Radenkovic, E.R. Isenovic // *Med. Hypotheses*. – 2019. – Vol. 131. – Article 109299.

90. Haggerty, C.L. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility / C.L. Haggerty, P.A. Totten, G. Tang, et al. // *Sex. Transm. Infect.* – 2016. – Vol. 92 (6). – P. 441–446.

91. Haggerty, C.L. Risk of sequelae after *Chlamydia trachomatis* genital infection in women / C.L. Haggerty, S.L. Gottlieb, B.D. Taylor, et al. // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 201 (suppl 2). – P. S134–S155.

92. Herzog, S.A. Timing of progression from *Chlamydia trachomatis* infection to pelvic inflammatory disease: a mathematical modelling study / S.A. Herzog, C.L. Althaus, J.C. Heijne, P. Oakeshott, S. Kerry, P. Hay, N. Low // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12. – P. 187.

93. Holley, C.T. Expression of uncoupling protein-2 remains increased within hibernating myocardium despite successful coronary artery bypass grafting at 4 wk post-revascularization / C.T. Holley, C.M. Duffy, T.A. Butterick, E.K. Long, M.E. Lindsey, J.A. Cabrera, H.B. Ward, E.O. McFalls, R.F. Kelly // *J. Surg. Res.* – 2015. – Vol. 193. – P. 15–21.

94. Ilyasov, I.R. ABTS/PP Decolorization Assay of Antioxidant Capacity Reaction Pathways / I.R. Ilyasov, V.L. Beloborodov, I.A. Selivanova, R.P. Terekhov // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21 (3). – P. 1131.

95. Isık, H. Are hypertension and diabetes mellitus risk factors for pelvic organ prolapse? / H. Isık, O. Aynıoglu, A. Sahbaz, R. Selimoglu, H. Timur, M. Harma // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – Vol. 197. – P. 59–62.

96. Jabbar, A. Thyroid hormones and cardiovascular disease / A. Jabbar, A. Pingitore, S.H. Pearce, A. Zaman, G. Iervasi, S. Razvi // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2017. – Vol. 14. – P. 39–55.

97. Judd, S.J. Contraception and diabetes mellitus / S.J. Judd, J. Kerin // *Clin. Reprod. Fertil.* – 1986. – Vol. 4 (5). – P. 297–304.

98. Khan, S. A Community Based Study on Pelvic Inflammatory Disease in Postmenopausal Females: Microbiological Spectrum and Socio-Demographic Correlates / S. Khan, M.A. Ansari, S.M. Vasenwala, Z. Mohsin // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2017. – Vol. 11 (3). – P. LC05–LC10.

99. Khan, S. Wogonin and Alleviation of Hyperglycemia via Inhibition of DAG Mediated PKC Expression. A Brief Insight / S. Khan // *Protein Pept. Lett.* – 2021. – Vol. 28 (12). – P. 1365–1371.

100. Kim, H.Y. Comparison of severe pelvic inflammatory disease, pyosalpinx and tubo-ovarian abscess / H.Y. Kim, J.I. Yang, C. Moon // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2015. – Vol. 41 (5). – P. 742–746.

101. 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.

102. 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.

103. Klenov, V.E. Obesity and reproductive function: a review of the evidence / V.E. Klenov, E.S. Jungheim // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 26 (6). – P. 455–60.

104. Kolczynska, K. Diacylglycerol-evoked activation of PKC and PKD isoforms in regulation of glucose and lipid metabolism: a review / K. Kolczynska, A. Loza-Valdes, I. Hawro, G. Sumara // *Lipids Health Dis.* – 2020. – Vol. 19 (1). – P. 113.

105. Kosakowska, O. Antioxidant and Antibacterial Activity of Roseroot (*Rhodiola rosea* L.) Dry Extracts / O. Kosakowska, K. Bączek, J.L. Przybył, E. Pióro-Jabrucka, W. Czupa, A. Synowiec, M. Gniewosz, R. Costa, L. Mondello, Z. Węglarz // *Molecules.* – 2018. – Vol. 23 (7). – P. 1767.

106. Kreisel, K. Prevalence of pelvic inflammatory disease in sexually experienced women of reproductive age – United States, 2013–2014 / K. Kreisel, E. Torrone, K. Bernstein, et al. // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2017. – Vol. 66 (3). – P. 80–83.

107. Lizneva, D. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: Systematic review and metaanalysis / D. Lizneva, R. Kirubakaran, K. Mykhalchenko, L. Suturina, G. Chernukha, M.P. Diamond, et al. // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 106 (6). – P. 1510–1520.

108. Lu, M. Mechanism of subclinical hypothyroidism accelerating endothelial dysfunction (Review) / M. Lu, C.B. Yang, L. Gao, J.J. Zhao // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – Vol. 9. – P. 3–10.

109. Mitchell, C. Pelvic inflammatory disease: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment / C. Mitchell, M. Prabhu // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 27 (4). – P. 793–809.

110. Mongirdiene, A. The Effect of Oxidant Hypochlorous Acid on Platelet Aggregation and Dityrosine Concentration in Chronic Heart Failure Patients and Healthy Controls / A. Mongirdiene, J. Laukaitiene, V. Skipskis, A. Kašauskas // *Medicina.* – 2019. – Vol. 55. – P. 198.

111. Nagai, R. Inhibition of AGEs formation by natural products / R. Nagai, J.I. Shirakawa, R.I. Ohno, N. Moroishi, M. Nagai // *Amino Acids.* – 2014. – Vol. 46. – P. 261–266.

112. Ness, R.B. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease / R.B. Ness, S.L. Hillier, K.E. Kip, et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 104 (4). – P. 761–769.

113. Ness, R.B. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial / R.B. Ness, D.E. Soper, R.L. Holley, et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 186 (5). – P. 929–937.

114. 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.

115. Osasenaga, M.I. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus / M.I. Osasenaga // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* – 2018. – Vol. 108. – P. 656–662.

116. Panda, S. Oxidative stress correlates well with markers of metabolic syndrome in clinically hypothyroid cases: a hospital based study in a remote tribal district / S. Panda, M.K. Dash, P.K. Thatoi, J. Dandapat, B. Rath // *RUDN Journal of Medicine.* – 2021. – V. 25. – № 1. – P. 55–65.

117. Park, H.J. Chronic endometritis and infertility / H.J. Park, Y.S. Kim, T.K. Yoon, W.S. Lee // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2016. – Vol. 43 (4). – P. 185–192.

118. Park, S.T. Clinical characteristics of genital chlamydia infection in pelvic inflammatory disease / S.T. Park, S.W. Lee, M.J. Kim, Y.M. Kang, H.M. Moon, C.C. Rhim // *BMC Womens Health.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 5.

119. Popov, K. Peculiarities of evaluation of the oral fluid antioxidant activity in patients with local or systemic diseases / K. Popov, N. Bykova, O. Shvets, T. Kochkonian, I. Bykov, N. Sulashvili // *Georgian Medical News.* – 2021. – № 2 (311). – P. 68–73.

120. Prattichizzo, F. Short-term sustained hyperglycaemia fosters an archetypal senescence-associated secretory phenotype in endothelial cells and macrophages / F. Prattichizzo, V. De Nigris, E. Mancuso, R. Spiga, A. Giuliani, G. Maticchione, R. Lazzarini, F. Marcheselli, R. Recchioni, R. Testa, L. La Sala // *Redox Biol.* – 2018. – P. 170–181.

121. Price, M.J. Risk of pelvic inflammatory disease following *Chlamydia trachomatis* infection: analysis of prospective studies with a multistate model / M.J. Price, A.E. Ades, D. De Angelis, et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 178 (3). – P. 484–492.

122. Rashid, A. Obesity, pelvic inflammatory disease, falls prevention, and domestic violence / A. Rashid // *Br. J. Gen. Pract.* – 2014. – Vol. 64 (625). – P. 411.

123. Ravel, J. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease / J. Ravel, I. Moreno, C. Simón // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – 224 (3). – P. 251–257.

124. Ries, A. Pelvic inflammatory disease in a diabetic patient after endometrial biopsy / A. Ries, M. Sundborg, C.I. Macri // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 1999. – Vol. 54 (5). – P. 283–284.

125. Riley, L.E. Low risk of post-cesarean section infection in insulin-requiring diabetic women / L.E. Riley, R.E. Tuomala, T. Heeren, M.F. Greene // *Diabetes Care.* – 1996. – Vol. 19 (6). – P. 597–600.

126. Ruegenberg, S. Loss of GFAT-1 feedback regulation activates the hexosamine pathway that modulates protein homeostasis / S. Ruegenberg, M. Horn, C. Pichlo, K. Allmeroth, U. Baumann, M.S. Denzel // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11 (1). – P. 687.

127. Ruggeri, M. Bacterial agents as a cause of infertility in humans / M. Ruggeri, S. Cannas, M. Cubeddu, P. Molicotti, G.L. Piras, S. Dessole, et al. // *New Microbiol.* – 2016. – Vol. 39 (3). – P. 206–209.

128. Ruiz, H.H. Advanced Glycation End Products: Building on the Concept of the "Common Soil" in Metabolic Disease / H.H. Ruiz, R. Ramasamy, A.M. Schmidt // *Endocrinology*. – 2020. – Vol. 161 (1). – P. bqz006.

129. Sethy, C. PARP inhibitor BMN-673 induced apoptosis by trapping PARP-1 and inhibiting base excision repair via modulation of pol- β in chromatin of breast cancer cells / C. Sethy, C.N. Kundu // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 436. – P. 115860.

130. Simms, I. Risk factors associated with pelvic inflammatory disease / I. Simms, J.M. Stephenson, H. Mallinson, et al. // *Sex. Transm. Infect.* – 2006. – Vol. 82 (6). – P. 452–457.

131. Stanimirovic, J. A high fat diet induces sex-specific differences in hepatic lipid metabolism and nitrite/nitrate in rats / J. Stanimirovic, M. Obradovic, A. Jovanovic, E. Sudar-Milovanovic, S. Zafirovic, S.J. Pitt, A.J. Stewart, E.R. Isenovic // *Nitric Oxide*. – 2016. – Vol. 54. – P. 51–59.

132. Stewart, A.F. Human β -cell proliferation and intracellular signaling: part 3 / A.F. Stewart, M.A. Hussain, A. García-Ocaña, R.C. Vasavada, A. Bhushan, E. Bernal-Mizrachi, R.N. Kulkarni // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64. – P. 1872–1885.

133. Sudar-Milovanovic, E. Hormonal regulation of nitric oxide (NO) in cardio-metabolic diseases / E. Sudar-Milovanovic, S. Zafirovic, A. Jovanovic, J. Trebaljevac, M. Obradovic, D. Cenic-Milosevic, E.R. Isenovic // *Curr. Pharm. Des.* – 2017. – Vol. 23. – P. 1427–1434

134. Talmor, A. Female obesity and infertility / A. Talmor, B. Dunphy // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – Vol. 29 (4). – P. 498–506.

135. Tao, X. Relationships between female infertility and female genital infections and pelvic inflammatory disease: a population-based nested controlled study / X. Tao, S.Q. Ge, L. Chen, L.S. Cai, M.F. Hwang, C.L. Wang // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2018. – Vol. 73. – P. e364.

136. Taylor-Robinson, D. Difficulties experienced in defining the microbial cause of pelvic inflammatory disease / D. Taylor-Robinson, J.S. Jensen, H. Svenstrup, C.M. Stacey // *Int. J. STD AIDS*. – 2012. – Vol. 23 (1). – P. 18–24.

137. 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.

138. Tsevat, D.G. Sexually transmitted diseases and infertility / D.G. Tsevat, H.C. Wiesenfeld, C. Parks, J.F. Peipert // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 216 (1). – P. 1–9.

139. Wiesenfeld, H.C. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility / H.C. Wiesenfeld, S.L. Hillier, L.A. Meyn, A.J. Amortegui, R.L. Sweet // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 120 (1). – P. 37–43.

140. Workowski, K.A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines / K.A. Workowski, G.A. Bolan // *MMWR Recomm. Rep.* – 2015. – Vol. 64 (RR-03). – P. 1–137.

141. 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.

142. Zordoky, B.N. Preclinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases / B.N. Zordoky, I.M. Robertson, J.R. Dyck // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1852. – P. 1155–1177.

ПРИЛОЖЕНИЯ

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ
 Минздрава России, д.м.н., доцент



В.А. Крутова

" 21 " 2022 г.

АКТ

об использовании предложения в лечебно-диагностическом процессе

1. Наименование предложения: алгоритм коррекции окислительных нарушений у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза, протекающими на фоне гипотиреоза или метаболического синдрома.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Особенности окислительных нарушений и способы их коррекции у больных с сочетанным течением гинекологических и эндокринных заболеваний".
3. Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Мелконьянц Татьяна Георгиевна.
4. Научный руководитель: заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, доктор медицинских наук, профессор И.М. Быков.
5. Научный консультант: профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доктор медицинских наук, доцент В.А. Крутова.
6. Дата использования предложения: с января 2022 года
7. Эффективность внедрения: предложенный алгоритм позволил обосновано рекомендовать проведение антиоксидантной терапии и снизить риск повторного обострения воспаления эндометрия.

Зав. отделением дневного
 стационара

А.М. Чулкова

Автор предложения

Т.Г. Мелконьянц

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по УиВР

ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России, д.м.н., профессор



Т.В. Гайворонская

20 22 г

АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

1. Наименование предложения: «Основы патобиохимии окислительного стресса и эндогенной интоксикации»
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Особенности окислительных нарушений и способы их коррекции у больных с сочетанным течением гинекологических и эндокринных заболеваний».
3. Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Мелконьянц Татьяна Георгиевна.
4. Научный руководитель: заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, доктор медицинских наук, профессор И.М. Быков.
5. Научный консультант: профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доктор медицинских наук, доцент В.А. Крутова.
6. Дата использования предложения: с декабря 2021 года.
7. Эффективность внедрения: материалы диссертационного исследования используются для чтения лекций и проведения семинарских занятий со студентами 6-го курса лечебного и педиатрического факультетов по дисциплине «Клиническая биохимия».

Заведующий кафедрой
фундаментальной и клинической биохимии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

И.М. Быков

Автор предложения

Т.Г. Мелконьянц

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ
 Минздрава России, д.м.н., доцент



В.А. Крутова

20 22 г.

АКТ

об использовании предложения в лечебно-диагностическом процессе

1. Наименование предложения: лабораторные маркеры окислительного стресса и эндогенной интоксикации.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Особенности окислительных нарушений и способы их коррекции у больных с сочетанным течением гинекологических и эндокринных заболеваний".
3. Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Мелконьянц Татьяна Георгиевна.
4. Научный руководитель: заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, доктор медицинских наук, профессор И.М. Быков.
5. Научный консультант: профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доктор медицинских наук, доцент В.А. Крутова.
6. Дата использования предложения: с января 2022 года
7. Эффективность внедрения: предложенные маркеры расширили спектр лабораторных исследований у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза и позволили объективно судить о развитии дисбаланса прооксидантно-антиоксидантной системы.

Зав. клинико-диагностической лабораторией

И.А. Егорова

Автор предложения

Т.Г. Мелконьянц

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России, д.м.н., профессор

А.Н. Редько

АКТ

об использовании предложения

1. Наименование предложения: лабораторный мониторинг эффективности терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация "Особенности окислительных нарушений и способы их коррекции у больных с сочетанным течением гинекологических и эндокринных заболеваний".
3. Исполнитель: соискатель кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Мелконьянц Татьяна Георгиевна.
4. Научный руководитель: заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, доктор медицинских наук, профессор И.М. Быков.
5. Научный консультант: профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доктор медицинских наук, доцент В.А. Крутова.
6. Место внедрения: отдел клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии центральной научно-исследовательской лаборатории.
7. Дата использования предложения: с января 2022 года.
8. Эффективность внедрения: предложенные дополнительные лабораторные критерии для мониторинга эффективности терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин позволяют своевременно получать информацию о состоянии окислительного гомеостаза и вносить коррективы в схему лечения.

Заведующая Центральной
научно-исследовательской лабораторией
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, к.м.н.

К.И. Мелконян

Автор предложения

Т.Г. Мелконьянц