

М.А. Рашидова

ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ**ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия**

Произведен анализ параметров системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами, с различной степенью активности инфекционного процесса. У всех больных независимо от степени активности инфекционного процесса происходит накопление продуктов липопероксидации на фоне одновременного снижения активности системы антиоксидантной защиты. В группе с умеренной и высокой степенью активности инфекционного процесса наблюдаются более выраженные метаболические нарушения.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, хронический вирусный гепатит, женщины, репродуктивный возраст.

LIPID PEROXIDATION PROCESSES IN WOMEN WITH CHRONIC PARENTERAL VIRAL HEPATITIS

М.А. Rashidova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Increased percentage of incidence of chronic parenteral viral hepatitis in women is an negative sign. The objective of this study was to identify features of the lipid peroxidation-antioxidant defense system in women of reproductive age with the chronic form of parenteral viral hepatitis depending on a degree of infection process activity. The study involved 44 women with chronic parenteral viral hepatitis (including 24 patients with minimum and low degrees of activity and 20 patients with moderate and high degrees of activity) and 28 healthy women of the same age. Spectrophotometric and fluorometric methods were used. Patients with minimum and low degrees of activity of chronic parenteral viral hepatitis had lower levels of diene conjugates – 22.6 % less, an increased TBA-reactive product level – 53.4 % less, reducing superoxide dismutase activity (21.2 %) compared with the control. In the group with moderate and high activities of chronic parenteral viral hepatitis TBA-reactive product level was increased by 2.3 times and superoxide dismutase activity was decreased by 20.7 % in comparison with the control. The chronic form of parenteral viral hepatitis was characterized by the series of metabolic disorders depending on the degree of inflammatory process activity. This requires a more careful approach to therapeutic and diagnostic activities.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant protection, chronic viral hepatitis, women, reproductive age

ВВЕДЕНИЕ

Хронические вирусные гепатиты с парентеральным путем передачи являются актуальной проблемой современности и занимают лидирующие позиции в рейтинге хронических инфекционных патологий человека [17]. В последние годы неуклонно растет число больных хронической формой гепатита В и С, несмотря на снижение заболеваемости острым вирусным гепатитом [10, 12]. В общей структуре заболеваемости хроническими вирусными гепатитами постоянно растет доля женщин репродуктивного возраста, что несет большие социальные и экономические убытки [8, 14, 16]. Вирусные гепатиты являются системными заболеваниями и приводят к изменению состояния органов и систем организма, к которым относятся основные константы гомеостаза [1, 2]. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы (ПОЛ – АОЗ) занимают важное место в основе сохранения гомеостаза, адаптивных реакций, снижения активности воспалительных процессов и патологии [5, 6, 7, 9]. Многокомпонентная антиоксидантная система (АОС) поддерживает и контролирует баланс свободных радикалов, препятствуя развитию состояния окислительного стресса [11, 13, 20]. Сбой в функционировании данной системы способствует развитию липопероксидации и будет определять степень тяжести заболевания [3, 4, 15, 18, 19].

Цель настоящей работы: оценить состояние системы ПОЛ – АОЗ и обосновать принципы патогенетической коррекции антиоксидантной недостаточности у женщин репродуктивного возраста с хронической формой течения парентерального гепатита в зависимости от степени активности инфекционного процесса

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились в лабораториях патофизиологии, физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и в гепатологическом отделении Городской инфекционной клинической больницы г. Иркутска. Все пациентки подписали добровольное согласие на проведение исследования. В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2013).

Под общеклиническим наблюдением находились 44 пациентки с хроническим течением парентеральных вирусных гепатитов В, С и их сочетанным вариантом, с различным индексом гистологической активности, стадией фиброза, фазой репликации или интеграции. Значимых различий между ними не выявлено, и на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных с учетом принятых критериев врачом-гепатологом из них была сформирована ос-

новая группа (средний возраст – $28,8 \pm 7,5$ лет). Среди них с минимальной и низков степенью активности ХВГ – 24 пациентки (средний возраст – $27,8 \pm 7,1$ лет), с умеренной и высокой степенью активности – 20 пациенток (средний возраст – $30,1 \pm 7,9$ лет). Контрольная группа была сформирована из 28 практически здоровых женщин (средний возраст – $30,8 \pm 2,9$ лет), проходивших плановое гинекологическое и эндокринологическое обследование в Центре инновационной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Критериями включения в контрольную группу были: отрицательный результат анализов на наличие вирусных гепатитов, отсутствие острых или обострение хронических заболеваний на момент обследования.

Всем женщинам проведено исследование показателей активности системы ПОЛ – АОЗ.

Интенсивность процессов липопероксидации оценивали по содержанию его продуктов – диеновых конъюгатов (ДК). Уровень активных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП), определяли флуориметрически. Антиоксидантный статус оценивали по величине общей антиоксидантной активности (АОА), содержанию низкомолекулярных антиоксидантов α -токоферола, ретинола, уровню восстановленного и окисленного глутатионов (GSH, GSSG) и активности фермента – супероксиддисмутазы (СОД). Регистрацию оптических плотностей и флуоресценцию проводили с помощью спектрофлуорофотометра «SHIMADZU-1501» (Япония), состоящего из двух блоков: спектрофотометра UV-1650PC и спектрофлуориметра RF-1501.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета статистических и прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Для анализа статистически значимых различий в случае нормального распределения использовали параметрический критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального – непараметрический критерий Манна – Уитни. Результаты представлены в виде среднegrupповых значений показателей и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение). Различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов свидетельствует об изменении функционирования системы ПОЛ – АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами. Так, при оценке содержания продуктов ПОЛ у женщин, больных ХВГ, в зависимости от степени активности инфекционного процесса было показано, что при минимальной и низкой степени его активности наблюдается снижение содержания первичных продуктов ПОЛ – ДК – на 22,6 % на фоне повышения содержания конечного продукта ПОЛ – ТБК-АП – на 53,4 %, по сравнению с группой контроля. У больных с умеренной и высокой степенью активности ХВГ наблюдается увеличение

величины конечных ТБК-АП на 133,0 % (в 2,3 раза), по сравнению с группой здоровых женщин (рис. 1).

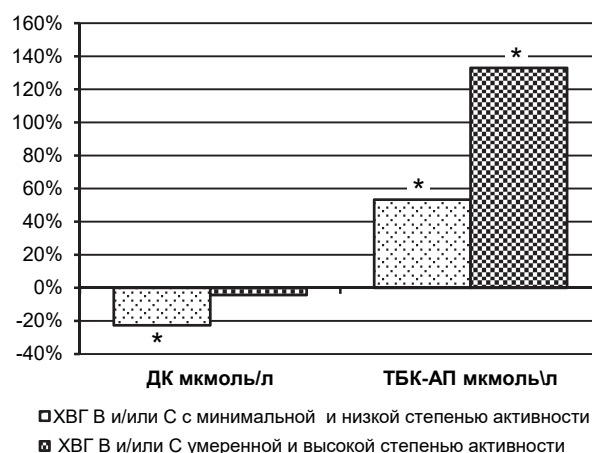


Рис. 1. Состояние процессов ПОЛ у пациенток с ХВГ В и/или С (по отношению к контрольным значениям, принятым за 0 %): * – статистически значимые различия с показателями группы контроля.

Длительно протекающий инфекционный процесс негативным образом сказывается на состоянии АОЗ. При анализе изменений уровня компонентов системы АОЗ было установлено, что при минимальной и низкой его степени происходит снижение активности СОД на 21,2 % с одновременным увеличением GSH на 18,4 % и соотношения GSH/GSSG – на 24,8 %. При умеренной и высокой степени активности наблюдается снижение СОД на 20,7 % и GSSG – на 10,0 %, что является результатом снижения антиоксидантной защиты клеток с одновременным увеличением соотношения GSH/GSSG на 20,2 % (рис. 2).

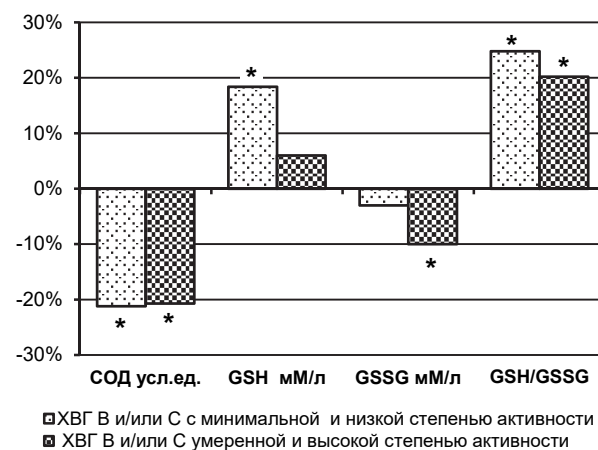


Рис. 2. Изменения уровня компонентов системы АОЗ у пациенток с ХВГ В и/или С (по отношению к контрольным значениям, принятым за 0 %): * – статистически значимые различия с показателями группы контроля.

Можно заключить, что у больных парентеральными ХВГ наблюдается дизадаптация в деятельности защитных механизмов. Воспалительные процессы в печени приводят к генерации активных форм кислорода, инициирующих процессы ПОЛ. На фоне истощения антиоксидантной системы это становится

причиной и условием прогрессирования заболевания за счет повреждающего действия свободных радикалов. Кроме того, снижение активности такого фактора защиты, как СОД, будет способствовать дальнейшему прогрессированию патологического процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с хронической формой гепатита с увеличением степени активности инфекционного процесса отмечается интенсификация реакций окислительного стресса с одновременным угнетением функционирования системы антиоксидантной защиты. Полученные результаты позволяют рассматривать уровень интермедиатов ПОЛ в качестве дополнительных диагностических клинко-лабораторных критериев, характеризующих течение патологического процесса в печени. Вследствие этого следует рекомендовать назначение антиоксидантов, комплекс которых должен подбираться с учетом характера обнаруженного дисбаланса.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Власов Б.Я., Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., Вантеева О.А., Чудинова Е.Л. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин репродуктивного возраста, больных вирусным гепатитом А // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – № 1. – С. 7–10.
2. Vlasov BY, Rashidova MA, Sholokhov LF, Vanteeva OA, Chudinova EL (2015). Status of lipid peroxidation and antioxidant protection system in women of reproductive age with viral hepatitis A [Sostoyanie sistemy perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy zashchity u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta, bol'nykh virusnym gepatitom A]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (1), 7-10.
3. Колесникова Л.И., Гребёнкина Л.А., Даренская М.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор) // Сибирский научный медицинский журнал. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 58–66.
4. Kolesnikova LI, Grebyonkina LA, Darenskaya MA, Vlasov BY (2012). Oxidative stress as nonspecific pathogenetic link of reproductive disorders (systematic review) [Okislitel'nyy stress kak nespetsificheskoe patogeneticheskoe zveno reproduktivnykh narusheniy (obzor)]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*, 32 (1), 58-66.
5. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Долгих В.В., Шенин В.А., Осипова Е.В., Гребёнкина Л.А., Долгих В.В., Мандзяк Т.В. Особенности процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты в различных этнических группах Восточной Сибири // Экология человека. – 2010. – № 2. – С. 26–29.
6. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Dolgikh VV, Shennin VA, Osipova EV, Grebyonkina LA, Dolgikh MI, Mandzyak TV (2010). Specific features of the processes of lipid peroxidation - antioxidant protection in various ethnic groups of East Siberia [Osobennosti protsessov perekisnogo okisleniya lipidov – antioksidantnoi zashchity v razlichnykh etnicheskikh gruppakh Vostochnoi Sibiri]. *Ekologiya cheloveka*, 2, 26-29.
7. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., Гребёнкина Л.А., Вантеева О.А. Состояние липоперекисных процессов у женщин репродуктивного возраста, больных острой формой вирусного гепатита // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71, № 1. – С. 11–15.
8. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Rashidova MA, Sholokhov LF, Grebyonkina LA, Vanteeva OA (2016). Lipid peroxidation state in women of reproductive age with acute form of viral hepatitis [Sostoyanie lipoperekisnykh protsessov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta, bol'nykh ostroy formoy virusnogo gepatita]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, 71 (1), 11-15.
9. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Дзятковская Е.Н., Поляков В.М. Особенности психосоматического статуса у детей дошкольного и школьного возраста // Сибирский научный медицинский журнал. – 2003. – Т. 23, № 3. – С. 17–23.
10. Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Dzyatkovskaya EN, Polyakov VM (2003). The peculiarities of psychosomatic status of children of preschool and school age [Osobennosti psikhosomaticheskogo statusa u detey doshkol'nogo i shkol'nogo vozrasta]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*, 23 (3), 17-23.
11. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В., Мадаева И.М., Погодина А.В., Протопопова О.Н. Психофизиологические взаимоотношения при артериальной гипертензии в онтогенезе // Сибирский научный медицинский журнал. – 2009. – Т. 29, № 5. – С. 79–85.
12. Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Polyakov VM, Rychkova LV, Madaeva IM, Pogodina AV, Protopopova ON (2009). Psychophysiological relations at arterial hypertension in ontogenesis [Psikhofiziologicheskie vzaimootnosheniya pri arterial'noy gipertenzii v ontogeneze]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*, 29 (5), 79-85.
13. Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребёнкина Л.А., Долгих М.И., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В., Дашиев Б.Г., Даржаев З.Ю. Особенности окислительного стресса у мужчин разных этнических групп с ожирением и бесплодием // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2011. – Т. 44, № 1. – С. 38–41.
14. Kolesnikova LI, Kurashova NA, Grebyonkina LA, Dolgikh MI, Labygina AV, Suturina LV, Dashiev BG, Darzhaev ZY (2011). Features of oxidative stress in men of different ethnic groups with obesity and infertility [Osobennosti okislitel'nogo stressa u muzhchin raznykh etnicheskikh grupp s ozhireniem i besplodiem]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*, 44 (1), 38-41.
15. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., Лещенко О.Я., Фёдоров Б.А., Шолохов Л.Ф., Сафроненко А.В., Лебедева Л.Н., Кузьменко Е.Т., Лазарева Л.М., Наделяева Я.Г. Нарушения репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала в современных условиях Восточной Сибири // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 2. – С. 41–43.
16. Kolesnikova LI, Suturina LV, Labygina AV, Leshchenko OY, Fyodorov BA, Sholokhov LF, Safronenko AB, Lebedeva LN, Kuzmenko ET, Lazareva LM, Nadelyaeva YG (2007). Abnormalities of reproductive health and reproductive potential in present-day conditions of Eastern Siberia [Narusheniya reproduktivnogo zdorov'ya i reproduktivnogo potentsiala v sovremennykh usloviyakh Vostochnoi Sibiri]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (2), 41-43.
17. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс:

патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: Апра, 2008. – 284 с.

Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, Bondar IA, Trufakin VA (2008). Oxidative stress: pathological conditions and diseases [Oksislitel'nyi stress: patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya], 284.

10. Пестрикова Т.Ю., Косенко Н.А. Характеристика морфофункциональных изменений в плаценте у беременных с хроническими вирусными гепатитами В и С // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 59–62.

Pestrikova TY, Kosenko NA (2012). Characteristic of morphological changes in placenta in pregnant women with chronic viral hepatitis B and C [Harakteristika morfofunktsional'nykh izmenenii v platsente u beremennykh s khronicheskimi virusnymi gepatitami B i C]. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal*, 4, 59–62.

11. Ратникова Л.И., Пирогов Д.В. Современная патогенетическая терапия хронического гепатита С // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 3. – С. 69–71.

Ratnikova LI, Pirogov DV (2014). Modern pathogenetic therapy of chronic hepatitis C [Sovremennaya patogene-ticheskaya terapiya khronicheskogo gepatita C]. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniya*, (3), 69–71.

12. Рашидова М.А., Даренская М.А., Шолохов Л.Ф., Гутник И.Н., Чудинова Е.Л., Королёва Н.В., Гомелля М.В. Современные представления о вирусных гепатитах (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – № 6. – С. 67–74.

Rashidova MA, Darenskaya MA, Sholokhov LF, Gutnik IN, Chudinova EL, Korolyova NV, Gomellya MV (2015). Modern concepts of viral hepatitis (review of literature). *Bulleten' Vostочно-Sibirskogo nauchnogo centra*, (6), 67–74.

13. Смолянинова Ю.В., Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Петрова В.А., Даренская М.А. Закономерности свободнорадикального окисления липидов в развитии адаптационной и дизадаптационной реакций у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 239–240.

Smolyaninova YV, Kolesnikova LI, Madaeva IM, Petrova VA, Darenskaya MA (2007). Regularities of free radical lipid peroxidation in development of adaptation and disadaptation of patients with obstructive sleep apnea syndrome [Zakonomernosti svobodnoradikal'nogo oksleniya lipidov v razvitii adaptatsionnoi i dizadaptatsionnoi reaksii u patsientov s sindromom obstruktivnogo apnoe sna]. *Bulleten' Vostочно-Sibirskogo nauchnogo centra*, (1), 239–240.

14. Фёдоров Б.А., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Шолохов Л.Ф., Гребёнкина Л.А., Диденко Е.Л. Состояние гормонально-метаболического гомеостаза у женщин репродуктивного возраста с вирусным гепатитом В и С // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 2. – С. 157–160.

Fyodorov BA, Kolesnikova LI, Suturaeva LV, Sholokhov LF, Grebyonkina LA, Didenko EL (2011). The state

of hormonal and metabolic homeostasis in women of reproductive age with viral hepatitis B and C [Sostoyanie gormonal'no-metabolicheskogo gomeostaza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s virusnym gepatitom B i C]. *Fundamental'nye issledovaniya*, (2), 157–160.

15. Флоренсов В.В., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной системы у беременных с неосложненным течением беременности и плацентарной недостаточностью // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, № 2. – С. 44–49.

Florensov VV, Protopyova NV, Kolesnikova LI (2005). Lipoperoxidation and aintioxidizing system in pregnant women with uncomplicated pregnancy and placental insufficiency [Sostoyanie perekisnogo oksleniya lipidov i antiokislitel'noy sistemy u beremennykh s neoslozhnennym techeniem beremennosti i platsentarnoy nedostochnost'yu]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*, LIV (2), 44–49.

16. Шолохов Л.Ф., Диденко Е.Л., Фёдоров Б.А., Колесникова Л.И. Ассоциативность нарушений менструального цикла и гормональной регуляции у женщин репродуктивного возраста с парентеральными хроническими вирусными гепатитами // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 5. – С. 121–123.

Sholokhov LF, Didenko EL, Fyodorov BA, Kolesnikova LI (2011). Menstrual disorders and hormonal regulation in women of reproductive age with parenteral chronic viral hepatitis [Assotsiativnost' narusheniy menstrual'nogo tsikla i gormonal'noy regulyatsii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s parenteral'nymi khronicheskimi virusnymi gepatitami]. *Bulleten' Vostочно-Sibirskogo nauchnogo centra*, (5), 121–123.

17. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение; 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015. – 304 с.

Yushchuk ND, Klimova EA, Znoyko OO, Karetkina GN, Maksimov SL, Maev IV (2015). Viral hepatitis. Clinical picture, diagnostics, treatment [Virusnye gepatity. Klinika, diagnostika, lechenie; 2-e izd., pererab. i dop.], 304.

18. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В., Власов В.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Долгих М.И. (2013). Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 154 (6), 731–733.

19. Paul D, Bartenschlager RA (2015). A sensor at the lipid-protein interface: lipid peroxidation controls hepatitis C virus replication. *Hepatology*, 61 (3), 1083–1085.

20. Suturaeva LV, Kolesnikova LI, Petrova VA, Labygina AV, Semenova NV, Ntyaganova LV, Dolgikh MI, Starostenko OV, Grebenkina LA, Osipova EV (2008). Processes of lipid peroxidation and antioxidant defense in women with some endocrine factors of sterility. *Gynecological Endocrinology*, 24 (1), 185–186.

Сведения об авторах Information about the author

Рашидова Мария Александровна – исполняющая обязанности младшего научного сотрудника лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-73-67; e-mail: stella-m90@mail.ru)

Rashidova Maria Alexandrovna – Acting Junior Research Officer of the Laboratory of Physiology and Endocrine System Pathology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16; tel.: +7 (3952) 20-73-67; e-mail: stella-m90@mail.ru)