

Таким образом, у больных эндометриозом в процессе лечения а-ГнРГ протеолитическая активность сыворотки крови не претерпела выраженных изменений и сохранила высокий уровень. Кроме высокой ферментативной активности выявлен низкий уровень АПИ и МГ, данная тенденция сохранилась к окончанию лечения золадексом.

Выводы

1. А-ГнРГ проявляют свое действие у больных эндометриозом положительным терапевтическим влиянием, в первую очередь, на синдром менструальной дисфункции (дисменорея, «мажущие» выделения до менструаций, гиперменорея, гиперполименорея), в меньшей степени — на болевой синдром.

2. Побочные эффекты разнообразного характера и степени выраженности, возникшие у всех больных в ответ на введение золадекса, у 88% пациенток потребовали применения add-back терапии. Прием микродозированного КОК новинета оказал положительное влияние на самочувствие больных эндометриозом при лечении золадексом.

3. Стойкий положительный эффект в течение года сохранился у 65,6% больных. Рецидивирование эндометриоза по ультразвуковым данным отмечено у 15,6% больных, возобновление болевого синдрома и маточных кровотечений — в 18,8% случаев.

4. Изменения ОПА, АПИ и МГ являются патогенетически устойчивым признаком эндометриоза, вероятно, играющим роль в развитии данного заболевания. Отсутствие динамики этих показателей в процессе лечения а-ГнРГ свидетельствует о том, что в регуляции активности основных компонентов протеолитической системы не принимают участия такие гормоны, как ЛГ, ФСГ, эстрадиол и прогестерон.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Адамян, А. В. Система протеолиза в генезе аденомиоза / А. В. Адамян [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 5. — С. 22–25.

2. Берегова, Ю. П. Диагностика та профілактика початкових форм ендометріозу у жінок в умовах агресивних факторів навколишнього середовища / Ю. П. Берегова, К. Ф. Ковшар // Зб. наук. праць / Асоціація акушерів-гінекологів України; под науч. ред. А. Я. Сенчук. — Київ, 2006. — С. 44–47.

3. Дивакова, Т. С. Органосохраняющее лечение больных при сочетании миомы матки и эндометриоза гениталий: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.01 / Витебск, 2000. — 199 с.

4. Железнов, Б. И. Клинико-морфологические особенности внутреннего эндометриоза тела матки в постменопаузе / Б. И. Железнов, А. Н. Стрижаков, И. С. Талина // Акушерство и гинекология. — 1990. — № 6. — С. 37–42.

5. Кирпиченко, Л. Н. Протеиназы и их ингибиторы в гнойной хирургии и онкологии / Л. Н. Кирпиченко, А. Н. Косинец. — Витебск: ВГМУ, 2003. — 409 с.

6. Радецкая, Л. Е. Эндометриоидная болезнь (патогенез, диагностика, лечение) / Л. Е. Радецкая, Л. Я. Супрун – Витебск: ВГМУ, 2000. — 112 с.

7. Руководство по эндокринной гинекологии / Е. М. Вихляева [и др.]; под ред. Е. М. Вихляевой. — М.: Мед. информ. агенство, 1997. — 768 с.

8. Стрижаков, А. Н. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов. — М.: Медицина, 1995. — 330 с.

9. Хватов, В. Б. Ускоренный метод определения основных ингибиторов протеиназ в плазме крови человека: метод. рекомендации / В. Б. Хватов, Т. А. Белова; МЗ РСФСР. — М., 1981. — 16 с.

10. Angiogenesis in endometriosis / J. Fujimoto [et al.] // 7th Biennial World Congress of endometriosis, 14–17 May 2000: Abstracts. — London, 2000. — № 4.

11. Expression of cadherins and integrins in human endometrium throughout the menstrual cycle / P. J. Van der Linden [et al.] // Fertil. Steril. — 1995. — Vol. 63. — P. 1210–1216.

12. Sampson, J. A. Peritoneal endometriosis due to dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity / J. A. Sampson // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1927. — № 14. — P. 422–469.

Поступила 05.03.2007

УДК: 616.361 - 002.1 - 022: 547.93

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛЧИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ХОЛАНГИОГЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

А. А. Н. Аль-Фиди, А. И. Грицук, З. А. Дундаров

Гомельский государственный медицинский университет

Изучена антиоксидантная активность желчи у различных категорий больных с острой холангиогенной инфекцией. Применявшаяся методика впервые предложена для исследо-

вания желчи. Выявлено, что в норме желчь обладает антиоксидантной активностью. При обтурации желчных протоков и процессе развития их воспаления происходит истощение антиоксидантных свойств желчи и значительное увеличение в ней количества веществ, обладающих прооксидантной активностью. Первоначально, увеличение прооксидантной активности желчи обусловлено желчной гипертензией и механической желтухой. По мере прогрессирования воспалительно-деструктивных процессов в желчных путях прооксидантная активность желчи нарастает и сопровождается выраженной недостаточностью антиоксидантной защиты. Динамика пероксидных процессов, регистрируемых в желчи, отражает не только наличие патологического процесса, но и тяжесть и глубину поражения.

Ключевые слова: желчь, холангиогенная инфекция, прооксидантная и антиоксидантная активность.

ANTIOXIDATIVE ACTIVITY OF BILE AT PATIENTS WITH ACUTE CHOLANGIOGENIC THE INFECTION

A. A. N. Al-Fidy, A. I. Gritsuk, Z. A. Dundarov

Comel State Medical University

It is investigated antioxidative activity of bile at various categories of patients with acute cholangiogenic an infection. The used technique for the first time is offered for research of bile. It is revealed, that in norm bile possesses antioxidative activity. At obstruc bilious channels and development of their inflammation there is an exhaustion antioxidative properties of bile and substantial growth in it of quantity of the substances possessing prooxidative activity. Originally, the increase prooxidative activity of bile is caused by a bilious hypertensia and a mechanical jaundice. In process of progressing destructive processes in bilious ways prooxidative activity of bile accrues and is accompanied by the expressed insufficiency antioxidative protection. Dynamics peroxidative the processes registered in bile, reflects not only presence of pathological process, but also weight, and depth of defeat.

Key words: bile, cholangiogenic an infection, prooxidative and antioxidative activity.

Введение

Свободные радикалы (СР) представляют собой активные атомы и молекулы, на внешней орбитали которых находится неспаренный электрон. Основная часть СР относится к кислород центрированным радикалам, т.е. активным формам кислорода, таким как супероксид, гидроксил, пероксид, алкоксил, синглетный кислород, гипохлорит, озон, перекись водорода и др. Генерация СР осуществляется в клетках в физиологических условиях как ферментативным, так и не ферментативным путем [1]. В связи с высокой реакционной способностью СР имеют очень короткий срок жизни, но при этом являются триггерами и регуляторами большого числа физиологических процессов. К ним относятся: метаболизм нуклеиновых кислот, белков, липидов; синтез простагландинов и лейкотриенов; участие в регуляции рецепторной

функции клеточных мембран и их проницаемость [1]. СР являются ключевыми в регуляции физиологического протеолиза, хемотаксиса, тонуса микроциркуляторного русла, синтеза про- и противовоспалительных цитокинов. Они являются медиаторами апоптоза и действия макрофагов на бактериальные клетки [2]. Физиологический уровень СР регулируется ферментативной активностью каталаз, пероксидаз и супероксиддисмутазы, а также уровнем антиоксидантов — α -токоферола, β -каротина, витамина С и др. Резкая активация свободнорадикальных процессов, сопровождающаяся недостаточностью антиоксидантных систем, определяется как оксидативный стресс [1]. Нарушение баланса между свободнорадикальными процессами и системой антиоксидантной защиты (АОЗ) с преобладанием пероксидных реакций является предпосылкой развития любого патологического

ческого процесса, протекающего в организме [1, 2]. В условиях оксидативного стресса СР инициируют и поддерживают процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран клеток, что приводит к их функциональным и структурным нарушениям [2, 3]. Следствием этого является нарушение клеточного метаболизма, дегенерация и гибель клетки [3].

При развитии ряда общих заболеваний, как правило, изменяется биохимическое состояние биологических жидкостей организма. В настоящее время проводится целенаправленное и детальное изучение пероксидных процессов, протекающих в таких биологических жидкостях, как кровь, моча, спинномозговая жидкость. В то же время практически не изученным объектом в этом плане остается желчь.

Целью нашего исследования явилось изучение антиоксидантной активности (АОА) желчи у больных с острой холангиогенной инфекцией

Материалы и методы

Объектом исследования явились 29 больных с острой холангиогенной инфекцией, которые были разделены на три группы. Первую группу составили 15 больных с благоприятным течением острой холангиогенной инфекции. Во вторую вошли 8 больных с острой гнойной холангиогенной инфекцией. Третью группу составили 6 больных с септическим течением острой холангиогенной инфекции.

Определение лабораторных показателей (гемограммы с вычислением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), развернутого биохимического анализа крови, молекул средней массы (МСМ)) проводили по общепринятым унифицированным методикам [4]. Заборы желчи для определения ее АОА осуществляли путем пункции общего желчного протока тонкой иглой во время оперативных вмешательств, сразу после выполнения лапаротомии. Все больные были оперированы в срочном порядке, в остром периоде заболевания. Для сравнения изучена АОА желчи больных (5 чел.) без патологии желчевыводящих путей. АОА желчи оценивали по ее способности влиять на скорость реакции аутоокисления адреналина в щелочной среде, которая является супероксидгенирующей и супероксиддетектирующей системой и позволяет опреде-

лять анти- и прооксидантные свойства биологических материалов [5]. Измерение накопления окисленных продуктов адреналина путем определения оптической плотности (в условных единицах) проводили каждые 15 сек в течение 135 сек (2,25 мин) на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 347 нм. Реакция аутоокисления адреналина в карбонатном буфере (рН = 10,55) при комнатной температуре была использована в качестве контрольной пробы. Изменение оптической плотности в единицу времени ($\Delta E/\Delta t$) оценивали как скорость реакции аутоокисления адреналина. Эта величина интенсивности реакции принималась за 100%. В аналогичных условиях измеряли скорость аутоокисления адреналина в опытных пробах, в которые до внесения адреналина добавляли желчь. Способность биологических материалов ингибировать эту реакцию оценивается как антиоксидантная активность, а активация реакции в присутствии исследуемых материалов — как прооксидантная [5]. Процент ингибирования или активации реакции в присутствии желчи вычисляли по формуле:

$$[1 - (\Delta E_{\text{оп}}/\Delta E_{\text{конт}})] \times 100\%,$$

где $\Delta E_{\text{оп}}$ и $\Delta E_{\text{конт}}$ — скорости реакции аутоокисления адреналина соответственно в присутствии и отсутствии желчи. Эта методика была разработана Т. В. Сиротой (1999) для крови, адаптирована для слезной жидкости [6] и впервые применена в настоящем исследовании для желчи.

Результаты и обсуждение

Полученные данные по величине оптической плотности в конечной точке измерения, результаты расчетов скорости аутоокисления адреналина и степень изменения скорости при добавлении желчи различных категорий больных представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что при добавлении желчи людей без патологии печени и желчевыводящих путей оптическая плотность раствора в конечной точке и скорость аутоокисления адреналина достоверно меньше ($P < 0,05$), чем в контрольных пробах. Ингибирование реакции в присутствии такой желчи составило 40%. Это свидетельствует о том, что нормальная желчь человека обладает достаточно высоким уровнем антиоксидантной активности, так как способна тормозить скорость аутоокисления адреналина.

Таблица 1

Скорость окисления адреналина и оптическая плотность ($M \pm m$)

Показатели	Буфер	Нормальная желчь	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Оптическая плотность, у.е.	0,057±0,008	0,036±0,006*	0,219±0,013*	0,281±0,017*,**	0,310±0,023',***
Скорость окисления адреналина, у.е./мин	0,02 ±0,003	0,012±0,003*	0,092 ±0,006*	0,119±0,009',**	0,132 ±0,011',***
Степень изменения скорости, %	—	40%	360%	495%	560%

* — различия достоверны по сравнению с буфером при $P < 0,05$; ** — различия достоверны между первой и второй группой при $P < 0,05$; *** — различия достоверны между первой и третьей группой при $P < 0,05$.

У больных с острой холангиогенной инфекцией отмечалось значительное ускорение реакции окисления адреналина. Активация скорости реакции достигла 360%, что является показателем выраженной прооксидантной активности желчи этой группы больных. Это было обусловлено, вероятнее всего, наличием в ее составе большого количества пероксидных продуктов, образовавшихся в результате обтурации желчевыводящих путей с развитием механической желтухи, микробной агрессии и развития воспалительного процесса.

Проведенный анализ корреляционных зависимостей выявил сильную взаимосвязь скорости реакции окисления адреналина с уровнем билирубинемии: $r = 0,76$ ($P < 0,05$). Вместе с тем взаимосвязь прооксидантной активности желчи с такими маркерами эндогенной интоксикации и воспалительного синдрома, как МСМ и ЛИИ была средней силы: $r = 0,63$ ($P < 0,05$) и $r = 0,59$ ($P < 0,05$) соответственно. Это свидетельствует о том, что у больных холангиогенной инфекцией первой группы резкая активация прооксидантной активности желчи, сопровождающаяся выраженной недостаточностью активности антиоксидантной системы, в первую очередь напрямую зависит от выраженности желчной гипертензии и механической желтухи. Выявлена также сильная корреляционная связь маркеров цитолиза (АЛТ, коэффициент де Ритиса) и скорости аутоокисления адреналина: $r = 0,72$ ($P < 0,05$) и $r = 0,75$ ($P < 0,05$) соответственно.

Еще большее ускорение реакции аутоокисления адреналина было выявлено у больных с острой гнойной холангиогенной

инфекцией, что свидетельствует о более выраженном нарастании прооксидантной активности желчи. Это ускорение статистически значимо превышало скорость реакции аутоокисления адреналина в желчи больных первой группы и составляло 495% по сравнению с реакцией в буферном растворе. Изучение корреляционных связей показало следующее. Выявлена сильная корреляционная связь скорости реакции с уровнем МСМ и ЛИИ: $r = 0,81$ ($P < 0,05$) и $r = 0,78$ ($P < 0,05$). В то же время связь с уровнем билирубинемии ослабевала и была средней силы: $r = 0,62$. Связь с маркерами цитолиза оставалась сильной и была: $r = 0,74$ ($P < 0,05$) по отношению к уровню АЛТ и $r = 0,73$ ($P < 0,05$) со значением коэффициента де Ритиса. Следовательно, дальнейшее увеличение прооксидантной активности желчи у больных с острой гнойной холангиогенной инфекцией является следствием усиливающейся микробной агрессии и прогрессирования гнойного воспаления в желчных протоках с развитием тяжелой эндогенной интоксикации.

Наиболее выраженные изменения были обнаружены у больных с септическим течением острой холангиогенной инфекции. Отмечалось дальнейшее увеличение оптической плотности и ускорение реакции окисления адреналина, однако различия не были статически значимыми по сравнению с больными второй группы ($P > 0,05$). Вместе с тем ускорение реакции составило 560% относительно контроля. Несколько иным был и характер корреляционных связей. Еще больше ослабевала связь с уровнем билирубинемии: $r = 0,47$ ($P < 0,05$). Усиливалась

связь с маркерами эндогенной интоксикации (МСМ) и воспалительного процесса (ЛИИ): $r = 0,86$ ($P < 0,01$) и $r = 0,84$ ($P < 0,01$) соответственно. Оставалась сильной связь с маркерами цитолиза: $r = 0,78$ ($P < 0,05$) с АЛТ и $r = 0,76$ ($P < 0,05$) с коэффициентом де Ритиса.

Известно, что свободно-радикальные окислительные процессы — это физиологически необходимые метаболические реакции, происходящие во всех тканях организма человека, которые являются частью защитных механизмов от бактерий, вирусов, собственных тканей и клеток, утративших иммунологическую специфичность. При значительной активации этих процессов происходит истощение антиоксидантных систем защиты и тогда они становятся «инструментом» повреждения клеток и тканей [1, 2]. В этом случае при различных патологических процессах наблюдается накопление продуктов пероксидных реакций. Проведенные исследования показали, что в норме желчь обладает антиоксидантной активностью. При внезапной обтурации желчевыводящих путей и последующем развитии в них воспалительного процессе отмечается истощение антиоксидантных свойств желчи и значительное увеличение в ней количества веществ, обладающих прооксидантной активностью. На начальных этапах развития желчной гипертензией и механической желтухи отмечается умеренное увеличение прооксидантной активности желчи. По мере прогрессирования воспалительно-деструктивных процессов в желчных путях прооксидантная активность желчи нарастает и сопровождается выраженной недостаточностью антиоксидантной защиты. Некомпенсированное усиление свободно-радикальных процессов является важным звеном в патогенезе эндогенной интоксикации и синдрома цитолиза, определяющего глубину деструктивных процессов в печени и способствует развитию острой печеночной недостаточности, которая является главной причиной смерти больных с механической желтухой и острой холангиогенной инфекцией. Динамика пероксидных процессов, регистрируемых в желчи, отражает не только наличие патологического процесса, но и тяжесть и глубину поражения. Выявленные нарушения состояния системы антиоксидантной защиты у больных с патологией желчевыводящих путей обуславливают необходимость включе-

ния в комплекс проводимых лечебных мероприятий препаратов, эффективно ингибирующих свободно-радикальные процессы. Это позволит улучшить результаты лечения этой тяжелой категории больных.

Выводы

1. В норме желчь обладает достаточно высоким уровнем антиоксидантной активности.
2. Развитие внутрипротоковой гипертензии и механической желтухи сопровождается истощением антиоксидантной активности желчи и появлением в ней прооксидантных свойств.
3. Развитие воспалительно-деструктивных процессов в желчных путях, на фоне протоковой гипертензии, обуславливает резкое усиление свободно-радикальных процессов, сопровождающееся выраженной недостаточностью антиоксидантной защиты.
4. Высокая активность пероксидных процессов, протекающих в желчи больных с острой холангиогенной инфекцией, обуславливает необходимость включения в комплекс лечебных мероприятий целенаправленной и эффективной антиоксидантной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Davies, K. J.* Oxidative stress: The paradox of aerobic life / K. J. Davies // *Biochem. Soc. Symp.* — 1995. — Vol. 61. — P. 1–31.
2. *Davies, K. J.* Oxygen radicals stimulate intracellular proteolysis and lipid peroxidation by independent mechanisms in erythrocytes / K. J. Davies, A. L. Goldberg // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 262. — P. 8220–8226.
3. *Василькова, Т. В.* Активность мембраносвязанных ферментов и антиоксидантная защита от липопереокисления в эритроцитах при гипотермии: дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04. / Т. В. Василькова. — Мн., 1998. — 120 с.
4. *Колб, В. Г.* Лабораторная диагностика хирургических заболеваний: справочное пособие / В. Г. Колб, В. С. Камышников. — Мн.: Выш. шк., 1993. — 185 с.
5. *Сирота, Т. В.* Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // *Вопр. мед. химии.* — 1999. — Т. 45, № 3. — С. 263–272.
6. Оценка состояния антиоксидантной активности слезной жидкости / А. И. Грицук [и др.] // *Биомедицинская химия.* — 2006. — Т. 52, Вып. 6. — С. 601–607.

Поступила 15.02.2007