

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

УО Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь

Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита были исследованы у 42 пациентов с тяжелой формой герпетической инфекции. Увеличение промежуточных (триеновые конъюгаты) и конечных (Шиффовы основания) продуктов перекисного окисления липидов в плазме и эритроцитах было выявлено в периоды ремиссии и рецидивов болезни. Одновременно повышалось содержание церулоплазмينا в плазме, супероксиддисмутазы и каталазы в эритроцитах. У пациентов с герпетической инфекцией наблюдались различные корреляции между значениями перекисного окисления липидов и антиоксидантной защитой, которые отсутствовали в группе доноров. У пациентов в период ремиссии наблюдалась прямая корреляция между уровнем окисления промежуточных продуктов (кетодиены) нейтральных липидов в плазме и концентрациями церулоплазмينا, и отрицательные корреляции с супероксиддисмутазой эритроцитов. У пациентов в период обострения болезни наблюдались отрицательные корреляции между уровнем окисления промежуточных продуктов перекисного окисления фосфолипидов эритроцитов и концентрацией церулоплазмينا.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, герпетическая инфекция

I. A. Novikova, M. V. Zlotnikova

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENSE IN PATIENTS WITH SEVERE HERPETIC INFECTION

Lipid peroxidation and antioxidant defense were studied in 42 patients with severe herpetic infection. The higher plasma and red blood cell levels of intermediate (trienic conjugates) and end (Schiff's bases) lipid peroxidation products were revealed during remission and disease recurrences. At the same time, there were increases in the content of ceruloplasmin in the plasma and in that of superoxide dismutase and catalase in the red blood cells. In the patients with herpetic infection, there were different correlations between the values of lipid peroxidation and antioxidant defense, which were absent in the group of donors. There was a direct correlation between the level of oxidation of intermediate products (ketodienes) of neutral lipids in the plasma and the concentrations of ceruloplasmin and negative correlations with red blood cell superoxide dismutase in patients in remission. There were negative correlations between the red blood cell level of oxidation of intermediate phospholipid peroxidation products and the concentration of ceruloplasmin.

Key words: lipid peroxidation, herpetic infection

В настоящее время отмечается выраженная тенденция к возрастанию частоты и тяжести герпети-

ческой инфекции, увеличению хронических форм и учащению случаев рецидивирования. Этому способствуют значительное ухудшение экологической ситуации, стрессы, травмы, хронические заболевания, лечение глюкокортикоидами и иммунодепрессантами и ряд других причин. Одним из основных факторов, обеспечивающих контроль за реактивацией вируса герпеса и развитием рецидива ин-

Для корреспонденции:

Новикова Ирина Александровна, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. лаб. диагн.

Адрес: 246000, Гомель, ул. Ланге, 5

Телефон: +375(232)37-70-73

E-mail: Ustinovamv@bk.ru

фекции, является состояние систем защиты макроорганизма.

Установлена ведущая роль свободно-радикальных реакций и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в обеспечении полноценных адаптационных реакций организма [2, 5]. В то же время сведения о состоянии про- и антиоксидантных систем при тяжелых герпетических поражениях немногочисленны и часто противоречивы [3, 4].

Цель настоящей работы — анализ активности ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ) при хронических рецидивирующих герпетических поражениях кожи.

Материалы и методы. Обследовали 42 больных (6 мужчин и 36 женщин, средний возраст 35 ± 12 года) с тяжелой формой хронической рецидивирующей герпетической инфекции (ХРГИ), вызванной вирусом простого герпеса. Критериями тяжелого течения считали более 6 рецидивов в год, эпизоды рецидивов до 2 раз в месяц, длительность рецидивов более 14 дней, распространенный характер высыпаний, наличие симптомов общей интоксикации [3]. Продолжительность заболевания варьировалась от 3 до 24 лет. У 20 пациентов диагностировали обострение заболевания, у 22 человек — ремиссию.

У всех обследованных выявили сопутствующие хронические воспалительные заболевания: поражения респираторного (у 16 человек), урогенитального (у 23), желудочно-кишечного (у 18) тракта. Однако на момент обследования обострения сопутствующих заболеваний не отмечалось. Больных

с тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом в исследование не включали. Контрольную группу составили 27 здоровых лиц сопоставимого возраста.

Параметры липопероксидации исследовали до назначения медикаментозной терапии в гептан-изопропанольных экстрактах плазмы и эритроцитов периферической крови по методике И. А. Волчегорского [1]. Необходимость использования двух фаз вызвана особенностями экстрагирования: в гептан экстрагируются в основном нейтральные липиды, а в изопропанол — фосфолипиды, которые являются важнейшими субстратами ПОЛ. Определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД/СТ), оснований Шиффа (ОШ) в каждой из экстрагируемых фаз плазмы и эритроцитов спектрофотометрическим методом при 220, 232, 278 и 400 нм. Результаты выражали в единицах индекса окисленности, который рассчитывали как отношение E_{232}/E_{220} нм, E_{278}/E_{220} нм, E_{400}/E_{220} нм. Состояние АОЗ характеризовали по содержанию церулоплазмينا (ЦП) в плазме крови, активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах [2].

При статистической обработке результатов использовали пакет программ Statistica 6.0. С учетом проверки на нормальность распределения применяли непараметрические методы статистики: критерий Манна-Уитни и корреляционный анализ по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты выражали как

Показатели ПОЛ и АОЗ у больных ХРГИ ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Здоровые (n = 27)	Больные ХРГИ	
		стадия обострения (n = 20)	стадия ремиссии (n = 22)
Показатели прооксидантной системы, ед. индекса окисленности			
Пероксидация нейтральных липидов (гептановая фаза)			
ДК			
плазмы	0,703 ± 0,027	0,973 ± 0,039*	0,815 ± 0,044* **
эритроцитов	0,710 ± 0,043	0,911 ± 0,044*	0,707 ± 0,050**
КД/СТ			
плазмы	0,251 ± 0,017	0,465 ± 0,046*	0,403 ± 0,075**
эритроцитов	0,258 ± 0,016	0,465 ± 0,075*	0,291 ± 0,028**
ОШ			
плазмы	0,016 ± 0,002	0,033 ± 0,004*	0,044 ± 0,005*
эритроцитов	0,021 ± 0,003	0,024 ± 0,005	0,047 ± 0,008* **
Пероксидация фосфолипидов (изопропанольная фаза)			
ДК			
плазмы	0,726 ± 0,028	0,866 ± 0,033*	0,739 ± 0,025**
эритроцитов	0,683 ± 0,023	0,871 ± 0,042*	0,734 ± 0,055
КД/СТ			
плазмы	0,279 ± 0,014	0,620 ± 0,035*	0,505 ± 0,050* **
эритроцитов	0,306 ± 0,023	0,494 ± 0,046*	0,404 ± 0,038*
ОШ			
плазмы	0,024 ± 0,005	0,042 ± 0,003*	0,041 ± 0,005*
эритроцитов	0,020 ± 0,004	0,078 ± 0,016*	0,131 ± 0,019* **
Показатели АОЗ			
ЦП в плазме, мг/л	263,0 ± 17,2	353,8 ± 19,6*	373,6 ± 24,0*
СОД эритроцитов, ед. активности	15,7 ± 1,4	18,7 ± 1,6	23,9 ± 1,5* **
Каталаза эритроцитов, мкат/л	86,1 ± 6,3	118,5 ± 8,8*	127,0 ± 10,2*

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$): * — по сравнению с группой здоровых, ** — между показателями в группах больных.

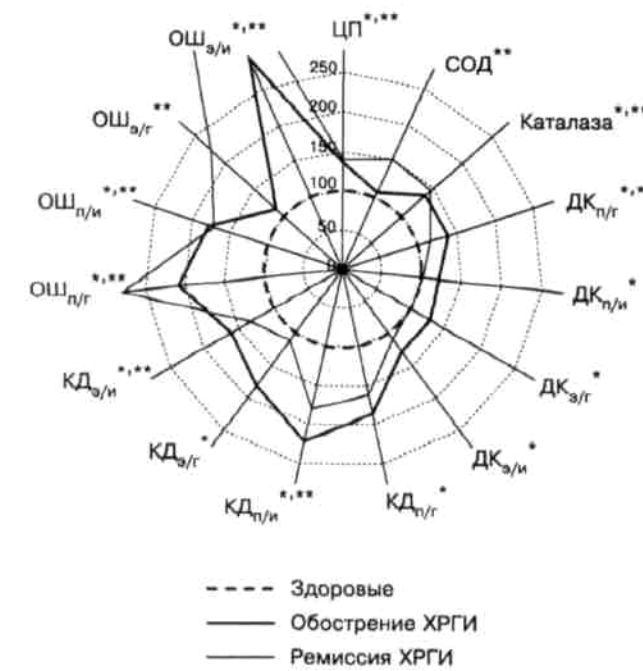


Рис. 1. Степень изменения показателей системы ПОЛ/АОЗ у больных на различных стадиях заболевания.

Значения показателей здоровых лиц приняты за 100%. Значимые различия параметров ($p < 0,05$) при сравнении: * — ХРГИ в обострении и здоровых, ** — ХРГИ в ремиссии и здоровых.

$\bar{X} \pm m$, где $\bar{X}$ — среднее арифметическое значение, m — ошибка среднего значения.

Результаты и обсуждение. Результаты комплексной оценки состояния системы ПОЛ/АОЗ у больных ХРГИ на разных стадиях заболевания приведены в таблице.

Следует отметить, что сравниваемые группы существенно не различались по половозрастному составу и клиническим проявлениям заболевания. Преобладала назолабиальная локализация герпетических высыпаний (в обострении — у 12 пациентов, в ремиссии — у 15). Приблизительно в 30% случаев отмечались сочетанные поражения: лабиальные и аногенитальные (в группе больных с обострением — у 8 пациентов, в ремиссии — у 7). Частота обострений заболевания составила в 1-й группе от 6 до 13 раз в год, во 2-й — от 6 до 15 раз в год, длительность заболевания — от 3 до 24 лет и от 3 до 20 лет соответственно.

Как видно из таблицы, у пациентов с обострением ХРГИ содержание первичных, промежуточных и конечных продуктов окисления нейтральных липидов в плазме крови (гептановая фаза) превышало значения у здоровых ($p < 0,0001$). Окисленность фосфолипидов плазмы (изопропанольная фаза) также увеличивалась, что проявлялось повышением содержания ДК, КД/СТ и ОШ ($p = 0,009$; $p = 0,00001$; $p = 0,0003$ соответственно). Степень увеличения показателей липопероксидации в плазме в изопропанольной фазе колебалась в значительных пределах: от $19,2 \pm 3,8\%$ (ДК) до $122,2 \pm 0,02\%$ (КД/СТ).

Среди показателей ПОЛ мембран эритроцитов при обострении ХРГИ отмечалось значимое увеличение содержания первичных и вторичных продук-

тов окисления нейтральных липидов и фосфолипидов ($p = 0,006$ и $p = 0,002$ для нейтральных липидов; $p = 0,004$ и $p = 0,005$ для фосфолипидов). При этом наиболее выраженные изменения выявили по содержанию конечных продуктов окисления фосфолипидов: ОШ в изопропанольной фазе (степень увеличения $290 \pm 6\%$; $p = 0,0004$ по сравнению с контролем). В то же время достоверных изменений содержания ОШ нейтральных липидов (гептановая фаза) не отметили. Возможно, это связано с большей подверженностью фосфолипидов мембран эритроцитов процессам пероксидации по сравнению с нейтральными липидами, на что указывают некоторые исследователи [1].

Одновременно со стимуляцией ПОЛ при обострении ХРГИ наблюдалась активация АОЗ. Так, активность каталазы эритроцитов увеличивалась в среднем на $37,6 \pm 7,4\%$ ($p = 0,005$), а концентрация ЦП в плазме — на $34,2 \pm 5,5\%$ по сравнению со здоровыми ($p = 0,003$). Отмечалась тенденция к повышению активности СОД в эритроцитах.

У больных, обследованных в период ремиссии ХРГИ, сохранялось увеличенное, по сравнению со здоровыми, содержание ДК и ОШ в гептановой фазе плазмы, а также КД/СТ и ОШ в изопропанольной фазе ($p = 0,03$; $p = 0,003$; $p = 0,00007$; $p = 0,001$ соответственно; см. таблицу). Содержание ДК в изопропанольной фазе плазмы у больных в период ремиссии ХРГИ и у здоровых не различалось.

Что касается содержания продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов, у данной группы больных показатели окисления нейтральных липидов и фосфолипидов (ДК) не различались с контрольными значениями. В то же время у них сохранялось увеличенное, по сравнению с контрольной группой, содержание КД/СТ и ОШ в изопропанольной фазе (степень изменения $32,0 \pm 9,0\%$; $p = 0,005$ и $555 \pm 14\%$; $p = 0,00004$ соответственно), а также наблюдалось значимое увеличение концентрации ОШ в гептановой фазе экстракта эритроцитов ($p = 0,01$; степень увеличения $123 \pm 17\%$), отсутствующее у больных в период рецидива заболевания.

Содержание ЦП в плазме, активность каталазы и СОД эритроцитов у больных в ремиссии ХРГИ были значимо выше контрольных значений ($p = 0,003$, $p = 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно).

При сравнении анализируемых параметров в группах больных (обострение—ремиссия) выявили статистически значимые различия по степени изменения показателей ПОЛ/АОЗ (рис. 1).

Как видно из рис. 1, направленность сдвигов показателей системы ПОЛ/АОЗ в сравниваемых группах больных в целом была одинаковой. Среди параметров липопероксидации в наибольшей степени изменилось содержание ОШ и КД/СТ. При этом количество КД в экстрактах плазмы и эритроцитов у больных в обострении превышало показатели в ремиссии, а содержание ОШ в мембранах эритроцитов, наоборот, было значимо выше в ремиссии, чем в обострении. По концентрации ЦП и каталазы достоверных различий между группами не было (в обеих группах наблюдалось повышение в равной степени), тогда как содержание СОД в эритроцитах повышалось только у больных в ре-

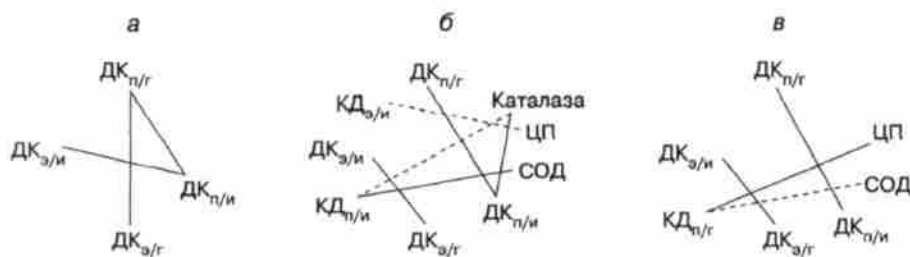


Рис. 2. Характер взаимосвязей показателей липопероксидации и АОЗ.

а — у здоровых; б — при обострении ХРГИ; в — в период ремиссии ХРГИ. ---- отрицательная, — положительная взаимосвязь.

миссии, но не в обострении ХРГИ. Таким образом, у больных ХРГИ в период ремиссии заболевания пероксидация нейтральных жиров и фосфолипидов мембран эритроцитов выше, чем в период обострения.

Оценили взаимосвязи между изучаемыми параметрами по следующим позициям: окисленность плазмы с аналогичными показателями эритроцитов, окисленность нейтральных жиров с соответствующими показателями окисленности фосфолипидов, содержание продуктов ПОЛ и АОЗ (рис. 2).

Как следует из рис. 2, в контрольной группе взаимосвязи по степени окисленности плазмы и эритроцитов выявлялись только по параметру ДК. По этому же показателю имелась корреляция между окисленностью нейтральных жиров и фосфолипидов плазмы ($ДК_{п/г}^* - ДК_{п/и}$; $r = 0,57$; $p = 0,005$). Взаимосвязи между параметрами ПОЛ и АОЗ у здоровых лиц отсутствовали.

В группе больных в обострении ХРГИ корреляции между степенью окисленности плазмы и эритроцитов исчезли, тогда как корреляция $ДК_{п/г} - ДК_{п/и}$ сохранилась ($r = 0,46$; $p = 0,04$), а также появилась взаимосвязь $ДК_{э/г} - ДК_{э/и}$ ($r = 0,63$; $p = 0,02$). Кроме того, возникли корреляции между показателями ПОЛ и АОЗ, но только по параметру КД/СТ фосфолипидов плазмы и эритроцитов: $КД_{э/и} - ЦП$ ($r = -0,77$; $p = 0,008$), $КД_{п/и} - каталаза$ ($r = -0,66$; $p = 0,005$), $КД_{п/и} - СОД$ ($r = 0,68$; $p = 0,04$). Интересно отметить, что показатели окисленности эритроцитов коррелировали с параметрами антиоксидантной системы плазмы (ЦП), а содержание КД в плазме — с каталазой и СОД в эритроцитах.

У больных, обследованных в период ремиссии заболевания, корреляции между показателями окисленности плазмы и эритроцитов, а также нейтральных жиров и фосфолипидов были аналогичны таковым у больных в обострении, тогда как взаимосвязи между про- и антиоксидантной системой изменились. Появилась корреляция между со-

держанием вторичных продуктов окисления нейтральных липидов плазмы ($КД_{п/г}$), с одной стороны, и концентрацией ЦП в плазме ($r = 0,54$; $p = 0,02$), а также СОД в эритроцитах — с другой ($r = -0,89$; $p < 0,0001$).

Выводы. 1. У больных с тяжелой формой ХРГИ кожи в межрецидивный период сохраняется активация процессов липопероксидации с компенсаторным повышением факторов АОЗ. В ремиссии заболевания

содержание ОШ и СОД в эритроцитах значительно превышает аналогичные показатели у больных в обострении.

2. У здоровых взаимосвязь между показателями про- и антиоксидантной систем отсутствует, но обнаруживается корреляция показателей окисленности плазмы и эритроцитов, а также нейтральных липидов и фосфолипидов по содержанию первичных продуктов липопероксидации (ДК).

3. У больных ХРГИ обнаружена взаимосвязь между показателями прооксидантной и антиоксидантной систем: в период ремиссии — между концентрацией вторичных продуктов перекисного окисления нейтральных липидов плазмы и ЦП, а также СОД в эритроцитах; в период обострения — между концентрацией вторичных продуктов пероксидации фосфолипидов плазмы и каталазой и СОД в эритроцитах, а также между концентрацией вторичных продуктов пероксидации фосфолипидов эритроцитов и ЦП в плазме.

4. Как в ремиссии, так и при обострении заболевания отсутствовала взаимосвязь между степенью окисленности липидов плазмы и соответствующими показателями эритроцитов, но имелись четкие корреляции окисленности нейтральных жиров с аналогичными показателями фосфолипидов (по ДК). Характер взаимосвязей между различными показателями прооксидантной системы в сравниваемых группах больных не различался.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчегорский И. А., Налимов А. Г. // *Вопр. мед. химии.* — 1989. — Т. 35, № 1. — С. 127—130.
2. Данилова Л. А. // *Справочник по лабораторным методам исследования* / Под ред. Л. А. Даниловой. — СПб., 2003. — С. 183—399.
3. Каримова И. М. Герпесвирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение. — М., 2004. — С. 44—72.
4. Суворов А. П., Воронина Т. Н. // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* — 2003. — № 4. — С. 15—16.
5. Шанин Ю. И., Шанин В. Ю., Зиновьев Е. В. // *Антиоксидантная терапия в клинической практике.* — СПб., 2003.

Поступила 14.01.10

*Э/г — гептановый экстракт эритроцитов, э/и — изопропанольный экстракт эритроцитов, п/г — гептановый экстракт плазмы, п/и — изопропанольный экстракт плазмы.