

Л.И. Колесникова^{1,2}, А.А. Семендяев^{1,3}, Д.А. Ступин¹, М.А. Даренская^{1*}, Л.А. Гребёнкина¹,
Л.В. Натяганова¹, И.Н. Данусевич¹, М.А. Черепанова⁴, С.И. Колесников^{1,5}

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

² Иркутский государственный университет, Иркутск, Российская Федерация

³ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

⁴ Родильный дом № 25, Москва, Российская Федерация

⁵ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Интенсивность процессов липопероксидации у женщин с первичным варикозным расширением вен малого таза в зависимости от стадии заболевания

Обоснование. Сведения о вовлечении общих неспецифических реакций, в частности процессов липопероксидации, в прогрессирование варикозной болезни вен малого таза у женщин до сих пор слишком скудны. **Цель исследования** — изучить интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность компонентов антиоксидантной защиты у женщин с первичным варикозным расширением вен малого таза на разных стадиях заболевания. **Методы.** Исследование проводилось в течение 2012–2017 гг. В основную группу были включены 137 пациенток с варикозной болезнью вен малого таза, контрольную группу составили 30 здоровых женщин. Использованы спектрофотометрические и флуориметрические методы исследования. **Результаты.** Выявлено, что уровень первичных продуктов липопероксидации — диеновых конъюгатов — статистически значимо увеличивался относительно контрольных значений в зависимости от стадии заболевания: в I — в 1,25, во II — в 1,51, в III — в 1,59 раза. Изменения в содержании конечных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, обнаруживали сходные характеристики — увеличение средних значений во все стадии заболевания относительно контроля (в 1,24; 1,17 и 1,77 раза соответственно). Активность глутатионпероксидазы возрастала во II стадию заболевания (в 1,19 раз) при максимальном увеличении в III стадию (в 1,42 раза); активность глутатион-S-трансферазы возрастала в 1,18 раз во II стадию заболевания. Концентрация восстановленной формы глутатиона в клинических группах отличалась более низкими значениями по отношению к контролю (в 1,22 раза в I стадию; в 1,64 — во II) с максимальным снижением данного параметра в III стадию (в 3,67 раза). Уровень активности каталазы увеличивался в I стадию в 1,18 раз и снижался в III стадию в 1,14 раз относительно контроля. Активность супероксиддисмутазы обнаруживалась сходные с каталазой изменения в виде повышенных значений на I стадии (в 1,35 раз) и сниженных — на II (в 1,35) и III (в 1,65) стадиях болезни по отношению к значениям контроля. **Заключение.** На фоне прогрессирования первичного заболевания (от I к III стадии) у женщин отмечается усиление дисбаланса в системе перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита: на I стадии регистрируется компенсаторное повышение активности антиоксидантных ферментов, на III стадии имеет место снижение большинства факторов антиоксидантной защиты как относительно контрольных значений, так и начальных стадий заболевания.

Ключевые слова: варикозное расширение вен малого таза, женщины, липопероксидация, антиоксидантная защита.

(Для цитирования: Колесникова Л.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., Даренская М.А., Гребёнкина Л.А., Натяганова Л.В., Данусевич И.Н., Черепанова М.А., Колесников С.И. Интенсивность процессов липопероксидации у женщин с первичным варикозным расширением вен малого таза в зависимости от стадии заболевания. *Вестник РАМН.* 2018;73(4):229–235. doi: 10.15690/vramn1005)

Обоснование

Высокая медико-социальная значимость варикозной болезни вен малого таза у женщин связана с широкой распространенностью (70% случаев), риском репродуктивных нарушений (у 15–25% пациенток), тяжестью течения, в частности с развитием конгестии — синдрома хронической тазовой боли, и отсутствием стойкого клинического эффекта, несмотря на проводимые лечебные мероприятия [1–3]. Прогрессирующие морфофункциональные изменения вен малого таза обусловлены главным образом возрастом и наследственной предрасположенностью, а также совокупным воздействием других факторов [4, 5]. Диагностика первичной варикозной болезни вен малого таза бывает затруднена в связи с отсутствием специфической клинической симптоматики и лабораторных критериев, свойственных начальным проявлениям патологического процесса [6, 7]. Даже тяжелые формы заболевания могут характеризоваться бессимптомным

течением или наличием синдрома острого живота [5]. Среди клинических проявлений данного патологического состояния выделяют наличие хронических тазовых болей, диспареунии, циклических и ациклических кровотечений, бесплодия и других симптомов [7, 8].

Отличительным признаком заболевания является стадийный характер течения патологического процесса, этапы которого определяют тяжесть состояния пациентки [5]. Начало заболевания характеризуется наличием венозной гипертензии, клапанной недостаточности вен, ретроградного кровотока по яичниковым венам и венозного сброса бассейна гонадных вен [1, 9]. Среди основных направлений фармакологической терапии варикозной болезни вен малого таза выделяют улучшение венозного оттока, коррекцию микроциркуляторных расстройств, уменьшение воспалительных явлений в стенках вен и окружающих тканях [3, 10].

Интенсификация свободнорадикального окисления представляет собой процесс дезинтеграции биологиче-

ских мембран при различных формах патологии инфекционной и неинфекционной природы [11–13]. Имеются данные о том, что при прогрессировании заболевания у женщин, помимо гемодинамических нарушений, определенная доля участия принадлежит общим неспецифическим реакциям, универсальным для развития различных деструктивных процессов в тканях [14]. При этом важная роль отводится интенсивности процессов перекисного окисления липидов и активности системы антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ). Однако указанной проблематике посвящено незначительное количество исследований, причем представленный в данных работах механизм влияния липоперекисных процессов на формирование варикозных вен носит фрагментарный характер и не отражает комплекса взаимодействий гемодинамических нарушений и изменений в системе ПОЛ-АОЗ [15, 16].

Цель исследования — изучить интенсивность процессов перекисного окисления липидов и активность компонентов антиоксидантной системы у женщин с первичным варикозным расширением вен малого таза на разных стадиях заболевания.

Методы

Дизайн исследования

Наблюдательное нерандомизированное одномоментное многоцентровое выборочное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в группу пациенток с варикозной болезнью вен малого таза: репродуктивный возраст (20–45 лет), информированное согласие на участие в исследовании, подтвержденный диагноз по результатам ультразвукового исследования с дуплексным ангиосканированием.

Критерии не включения в основную группу: наличие сопутствующей соматической патологии, гинекологических заболеваний и органических поражений в малом таза.

Критерии включения в контрольную группу: сопоставимость по возрасту, полу, месту проживания и другим основным критериям (по типу копия–пара); отсутствие на момент обследования острого заболевания или обострения хронических заболеваний, отсутствие патологии венозной системы.

Критерии исключения для обеих групп: беременность; прием в течение последних 6 мес препаратов венотонизирующего, ангиопротективного, антиоксидантного действия или синтетических аналогов женских половых гормонов (гормональные контрацептивы).

Условия проведения

Исследование проведено на базе медицинских учреждений г. Иркутска: ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; Центр инновационной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем

L.I. Kolesnikova^{1, 2}, A.A. Semendyaev^{1, 3}, D.A. Stupin¹, M.A. Darenskaya^{1*}, L.A. Grebenkina¹,
L.V. Natyaganova¹, I.N. Danusevich¹, M.A. Cherepanova⁴, S.I. Kolesnikov^{1, 5}

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk State University, Irkutsk, Russian Federation

³ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

⁴ Maternity hospital № 25, Moscow, Russian Federation

⁵ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

The Intensity of Lipid Peroxidation Processes in Women with Primary Varicose Veins of the Pelvic Depending on the Stage of the Disease

Background: Information about involvement of general nonspecific reactions, in particular lipid peroxidation processes, in the progression of varicose veins of the pelvic (VVP) in women is still too scarce. **Aims:** To study the intensity of processes of lipid peroxidation and the activity of components of the antioxidant system in women with primary varicose veins of the pelvic at different stages of the disease. **Materials and methods:** 167 women of reproductive age were examined — 137 with VVP and 30 made up a control group. All patients with VVP were divided into 3 groups depending on stages of the disease. Spectrophotometric and fluorometric methods of investigation were used. The study was conducted during 2012–2017. **Results:** It was revealed that the level of primary products of lipid peroxidation, diene conjugates, increased statistically significantly according to the stage of the disease by 1.25 times (in the 1st stage), 1.51 times (in the II stage) and 1.59 times (in the III stage) values. Changes in the content of final TBA-active products showed similar changes—an increase in the mean values for all stages of the disease relative to control (in 1.24, 1.17, and 1.77 times, respectively). Activity of glutathione peroxidase increased in stage 2 of VVP (1.19 times), with the maximum increase in stage III (1.42 times); activity of glutathione-S-transferase increased 1.18 times in the II stage of the disease. The concentration of GSH in the clinical groups was characterized by lower values with respect to the control (by 1.22 times in the 1st stage, in 1.64 times in the II stage), with the maximum decrease of this parameter in the III stage of VVP (3.67 times). The level of catalase activity increased in the I stage of VVP — by 1.18 times and decreased in the III stage — by 1.14 times with respect to the control. The activity of SOD showed similar changes with catalase — in the form of increased activity at the 1st stage (1.35 times higher) and decreased values for II (1.35 times lower) and III (1.65 times lower) for the stages of VVP to the values of control. **Conclusions:** At progression of primary VVP in women (from the initial stage to the 3rd stage of the disease), there is an increase in imbalance in the lipid peroxidation — antioxidant defense system. Moreover, if the compensatory increase in activity of antioxidant enzymes is registered at stage 1 of the disease, then the most of the antioxidant defense factors decreases as relative to control values, and the initial stages of the disease.

Key words: primary varicose veins of the pelvic, women, lipid peroxidation, antioxidant defense.

(For citation): Kolesnikova LI, Semendyaev AA, Stupin DA, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Natyaganova LV, Danusevich IN, Cherepanova MA, Kolesnikov SI. The Intensity of Lipid Peroxidation Processes in Women with Primary Varicose Veins of the Pelvic Depending on the Stage of the Disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(4):229–235. doi: 10.15690/vramn1005

здоровья семьи и репродукции человека»; НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД», Городская клиническая больница № 1; кафедра акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет».

Продолжительность исследования

Набор участниц в исследование проведен в период 2012–2017 гг.

Описание медицинского вмешательства

Забор крови у всех участниц исследования осуществляли утром натощак из локтевой вены в объеме 10 мл однократно.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В работе проводилась оценка изменений параметров системы липопероксидации — содержания первичных (диеновые конъюгаты) и конечных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты), и антиоксидантной защиты (активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы, уровень восстановленного глутатиона).

Методы регистрации исходов

Стадийность варикозной трансформации вен при первичной варикозной болезни вен малого таза установлена на основании результатов дуплексного ангиосканирования, обладающего высокой чувствительностью (91,5–100%) и диагностической точностью (95,1–98,7%) при запущенной форме патологического процесса [17]. В качестве критериев степени тяжести заболевания были использованы эхографические признаки яичниковых вен, бассейн которых является приоритетным в осуществлении оттока крови из малого таза у женщин. Объективными метрическими показателями яичниковых вен являлись максимальный диаметр просвета магистрального ствола вен (I стадия — 5,0–7,0 мм; II стадия — 7,1–10,0 мм; III стадия — более 10,0 мм); длительность рефлюксного кровотока в общем стволе яичниковых вен в состоянии покоя (I стадия — 0,4–1,5 сек; II стадия — 1,6–2,5 сек; III стадия — более 2,5 сек); вовлеченность венозных сплетений малого таза (I стадия — правое или левое яичниковое сплетение; II стадия — пресакральное и оба яичниковых сплетения; III стадия — тазовое венозное полнокровие) [5, 17].

У женщин контрольной группы анатомо-гемодинамические показатели в магистральном стволе яичниковых вен соответствовали нормальным параметрам и характеризовались следующими показателями: диаметр сосуда просвета не превышал 5 мм, длительность рефлюксного кровотока составляла не более 0,3 сек.

В качестве материала исследования использовали плазму и гемолизат эритроцитов. Интенсивность процессов ПОЛ определяли спектрофотометрическим методом по содержанию диеновых конъюгатов и флуорометрическим методом по уровню ТБК-активных продуктов ПОЛ [18]. О состоянии системы АОЗ судили по изменению ее компонентов: активности супероксиддисмутазы [18], содержанию восстановленного глутатиона (glutathione, GSH) [18], а также активности каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы с помощью коммерческих наборов фирмы Randox (Вели-

кобритания). Измерения проводили на спектрофлуорометре Shimadzu RF-1501 (Япония) и спектрофотометре Shimadzu RF-1650 (Япония).

Этическая экспертиза

Получение информированного согласия на участие в исследовании было обязательной процедурой при включении женщин в одну из групп. Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Выписка из протокола заседания № 3.1 от 26.10.2012).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета комплексной обработки данных Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США) (правообладатель лицензии — ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Для представления количественных данных приводили среднее (M) и стандартное отклонение (σ). Для определения нормальности распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. В зависимости от вида распределения использовали параметрический T-критерий Стьюдента (при нормальном распределении данных) или непараметрический критерий Манна–Уитни (при распределении, отличном от нормального). Критический уровень значимости принимался равным 5% (0,05).

Результаты

Объекты (участники) исследования

Обследовано 167 женщин репродуктивного возраста, у 137 из них (средний возраст $37,4 \pm 9,1$ года) по результатам ультразвукового исследования с дуплексным ангиосканированием было диагностировано первичное варикозное расширение вен малого таза (основная группа); 30 женщин (средний возраст $33,5 \pm 6,3$ года) вошли в контрольную группу. Пациентки основной группы были разделены на 3 подгруппы в соответствии со стадиями заболевания (I, II, III стадии). В основной и контрольной группах проводили оценку интенсивности процессов липопероксидации — антиоксидантной защиты с помощью флуоро- и спектрофотометрических методов исследования.

Основные результаты исследования

Результаты исследования показали наличие статистически значимых изменений в содержании продуктов липопероксидации у пациенток основной группы в зависимости от стадии заболевания (табл. 1). Так, уровень первичных продуктов липопероксидации — диеновых конъюгатов — статистически значимо увеличивался согласно стадии заболевания относительно контрольных значений: в 1,25 раза — в I, в 1,51 — во II, в 1,59 — в III. Также отмечалось повышенное содержание диеновых конъюгатов (в 1,27 раза) в III стадию болезни по сравнению с начальной стадией. Изменения в содержании конечных ТБК-активных продуктов обнаруживали сходные

Таблица 1. Содержание продуктов перекисного окисления липидов у пациенток с варикозной болезнью вен малого таза в зависимости от стадии заболевания ($M \pm \sigma$)

Показатели	Контрольная группа	Пациентки с ВБВМТ		
		I стадия	II стадия	III стадия
	1	2	3	4
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	1,81±0,07	2,26±0,11*	2,73±0,14*	2,88±0,16*.*#
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	2,67±0,08	3,31±0,20*	3,12±0,17*	4,72±0,36*.*##

Примечание. * — статистически значимые различия между группами ВБВМТ и контрольной; # — статистически значимые различия между группами с I и III стадией ВБВМТ; ## — статистически значимые различия между группами со II и III стадией ВБВМТ. ВБВМТ — варикозная болезнь вен малого таза, ТБК — тиобарбитуровая кислота.

Таблица 2. Состояние активности системы антиоксидантной защиты у пациенток с варикозной болезнью вен малого таза в зависимости от стадии заболевания ($M \pm \sigma$)

Показатели	Контрольная группа	Пациентки с ВБВМТ		
		I стадия	II стадия	III стадия
	1	2	3	4
Супероксиддисмутаза, усл. ед.	57,36±3,85	77,58±3,62*	42,58±2,39*.*#	34,72±1,85*.*##
Каталаза, мкмоль/мл	42,15±2,68	49,53±3,74*	40,38±3,36**	37,24±1,85*.*#
Глутатионпероксидаза, мкмоль (GSH/г Нв)	34,83±1,21	38,53±1,24	41,72±1,40*	49,63±1,48*.*##
Глутатионредуктаза, мкмоль/мл	4,12±0,23	4,05±0,18	4,27±0,32	4,20±0,25
Глутатион-S-трансфераза, ммоль/г Нв	4,96±0,28	5,13±0,36	5,86±0,45*.*#	4,50±0,24*.*##
Восстановленный глутатион, ммоль/л	3,56±0,28	2,93±0,15*	2,17±0,11*.*#	0,97±0,04*.*##

Примечание. * — статистически значимые различия между группами ВБВМТ и контрольной; ** — статистически значимые различия между группами с I и II стадией ВБВМТ; # — статистически значимые различия между группами с I и III стадией ВБВМТ; ## — статистически значимые различия между группами со II и III стадией ВБВМТ. ВБВМТ — варикозная болезнь вен малого таза.

изменения — увеличение средних значений во все стадии заболевания относительно контроля (в 1,24; 1,17 и 1,77 раза соответственно). Уровень ТБК-активных продуктов значительно увеличивался в III стадию как в сравнении с I (в 1,43 раза), так и со II (в 1,51 раза) стадиями заболевания.

Содержание параметров антиоксидантной защиты также статистически значимо изменялось в зависимости от тяжести заболевания (табл. 2). Активность основного фермента системы АОЗ — супероксиддисмутазы — увеличивалась на I стадии (в 1,35 раза) и снижалась на II (в 1,35) и III (в 1,65) стадиях по отношению к значениям контроля. Значения активности супероксиддисмутазы на III стадии также уменьшались относительно начальных стадий заболевания (в 2,23 раза относительно I стадии и в 1,23 — относительно II). Активность каталазы обнаруживала сходные с супероксиддисмутазой изменения в виде увеличения в 1,18 раз в I стадию патологического процесса и снижения в 1,14 раз в III стадию относительно контроля, при этом начальная стадия процесса отличалась максимально высокими значениями (в 1,23 раза выше в сравнении со II и в 1,33 — в сравнении с III стадией). Уровень активности глутатионпероксидазы возрастал во II стадию патологического процесса (в 1,19 раз), при максимальном увеличении в III стадию (в 1,42 раза) относительно контроля. Третья стадия также отличалась повышенной активностью глутатионпероксидазы в сравнении с I (в 1,29 раза) и II (в 1,19) стадиями. Активность глутатионредуктазы статистически значимо не отличалась в исследуемых группах ($p > 0,05$). Глутатион-S-трансферазная активность возрастала в 1,18 раз во II стадию заболевания и незначительно снижалась (в 1,1) в III стадию по отношению к контролю, при этом II стадия отличалась более высокими значениями данного показателя в сравнении с I (в 1,14 раз) и III (в 1,3) стадиями, в III стадию значения были наиболее низкими

(в 1,14 раз в сравнении с I стадией). Концентрация восстановленной формы глутатиона в клинических группах отличалась более низкими значениями по отношению к контрольной группе (в 1,22 раза в I стадию; в 1,64 — во II) с максимальным снижением данного параметра в III стадию (в 3,67 раз). Значимость изменений содержания данного показателя прослеживалась и в зависимости от стадии: наиболее высокие значения отмечены в I стадию (в 1,35 раза выше в сравнении со II стадией и в 3,02 раза выше в сравнении с III) и минимальные в III (в 2,24 раза ниже в сравнении со II стадией).

Нежелательные явления

В исследовании отсутствовали случаи нежелательных явлений.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Результаты исследования показали наличие статистически значимых изменений в содержании продуктов липопероксидации и параметрах антиоксидантной защиты у пациенток с варикозной болезнью вен малого таза в зависимости от стадии заболевания. Выявлено, что начальный этап развития заболевания (I стадия) сопровождается активацией процессов пероксидации и компенсаторным увеличением антиоксидантной активности в отличие от III стадии заболевания, когда имеет место дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ.

Обсуждение основного результата исследования

Известно, что варикозная болезнь вен малого таза имеет хронический характер течения, трудно поддается лечению, что обусловлено по большей части огромным разнообразием факторов, воздействующих на венозную

стенку [1, 2, 5]. Изменения в системе липопероксидации могут служить значимым фактором в развитии и прогрессировании данного патологического состояния. Полученные нами данные свидетельствовали о нарастании активности процессов ПОЛ в зависимости от стадии заболевания. Так, если начало заболевания сопровождалось незначительным увеличением первичных (диеновых конъюгатов) и конечных — ТБК-активных продуктов ПОЛ, то III стадия прогрессирования патологического процесса характеризовалась значительным ростом концентрации токсичных липоперекисных продуктов. Известно, что биологический эффект свободных радикалов реализуется как вследствие их непосредственного влияния на белки, ферменты, нуклеиновые кислоты, так и через продукты ПОЛ (гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, альдегиды и др.), образующиеся на разных этапах цепной реакции [19, 20]. В избыточных концентрациях многие из продуктов ПОЛ являются высокотоксичными и оказывают негативное повреждающее действие на структурные компоненты клетки. Так, гидроперекиси липидов способны ингибировать синтез ДНК, индуцировать апоптоз и тем самым подавлять пролиферацию, созревание и рост клеток организма, к тому же обладают мутагенным и канцерогенным эффектом, вызывают тератогенные изменения [21, 22]. Возрастание токсичных продуктов ПОЛ, как правило, свидетельствует о быстром вовлечении процессов ПОЛ в патогенетические механизмы развивающихся структурно-функциональных нарушений в клетках органов и тканей. В единичных исследованиях показано, что индуктивным фактором патологических изменений вен малого таза у женщин является наличие локальной застойной венозной гемодинамики, инициирующей гипоксию, снижение сатурации кислорода и продукцию активных форм кислорода [14, 16]. Развивающиеся вследствие варикозной трансформации вен ишемия тканей и дисфункция эндотелия могут способствовать дальнейшему усилению свободнорадикальных реакций, что приводит к снижению регенераторных возможностей, резистентности, развитию аутосенсбилизации [15]. Присоединение воспалительного процесса усугубляет повреждение стенок вен за счет лейкоцитарной агрессии, которая приводит к прогрессированию нарушений целостности венозного каркаса [4]. Имеются также данные об усилении образования в результате пероксидных процессов плотных структур по типу липофуцина, которые нарушают функционирование микроциркуляторного русла во многих органах и тканях со сдвигом метаболизма в сторону анаэробноза [22]. Таким образом, активация реакций липопероксидации при развитии патологического процесса у больных может усугублять морфофункциональные расстройства на уровне венозного кровотока и способствовать дальнейшему прогрессированию заболевания.

Важнейшим лимитирующим фактором липопероксидных процессов является высокая активность антиоксидантных компонентов, составляющих систему антиоксидантной защиты организма [23]. Различные ступени каскада антиоксидантного механизма клетки имеют определенную специализацию и разделены на ферментативное и ферментативное звено [24]. Вследствие того, что в клетке постоянно имеются условия, необходимые для ПОЛ, то дефект в одном из звеньев системы АОЗ может привести к активации данного процесса. Анализ активности ферментативного звена системы АОЗ у пациентов основной группы показал ее разнонаправленный характер в различные стадии заболевания. Так, фермент

начального этапа обезвреживания супероксидного анион-радикала — супероксиддисмутазы — отличался увеличением активности в I стадию заболевания и снижением — в III. Сниженную активность супероксиддисмутазы можно объяснить усилением прооксидантных процессов у пациенток с прогрессирующей формой варикозной болезни вен малого таза. Жизненно важное значение имеют также механизмы поддержания нормального уровня пероксида водорода в крови, основную роль при этом играют ферменты, избирательно разрушающие его молекулы, — каталаза и глутатионпероксидаза. Активность каталазы в исследуемых группах изменялась сходным образом — с ростом значений в I стадию и значительным снижением в III, что также можно объяснить выраженной окислительной нагрузкой в III стадию патологического процесса. Возрастание активности глутатионпероксидазы во II и III стадиях может свидетельствовать о компенсаторном характере изменений данного компонента системы АОЗ в условиях недостаточности сходного по функциональной активности фермента — каталазы. Увеличенная активность во II стадию отмечалась и в отношении глутатион-S-трансферазы — основного представителя семейства многофункциональных белков, основной функцией которых является защита клеток от ксенобиотиков и продуктов ПОЛ посредством их восстановления [25]. Снижение активности фермента в III стадию развития заболевания может иметь негативные последствия в плане реализации его многочисленных детоксикационных эффектов. Для работы глутатионзависимых ферментов необходим восстановленный глутатион, который синтезируется преимущественно в печени глутатионсинтетазой или восстанавливается в реакции с глутатионредуктазой [22]. В нашем исследовании показано планомерное снижение данного антиоксиданта к III стадии развития патологического процесса при отсутствии изменений в уровне активности глутатионредуктазы. Являясь субстратом для глутатионзависимых ферментов, глутатион выступает «донором» атомов водорода для перекиси водорода и липидных перекисей, поддерживает в восстановленном состоянии SH-группы мембранных белков, способствуя сохранению целостности мембраны, нормальному осуществлению транспорта [26]. Глутатион помимо основной может выполнять коферментные функции, участвовать в обмене эйкозаноидов, выступать в качестве резерва цистеина, влиять на биосинтез нуклеиновых кислот и белка, защищать от ксенобиотиков, повышать резистентность клеток к вредным воздействиям [24]. Выраженное снижение концентрации GSH может быть связано со снижением активности глутатионредуктазы. Кроме того, данные изменения можно объяснить повышением активности глутатионпероксидазы, которая обеспечивает окисление глутатиона и инактивацию перекисей. В настоящее время в комплексной терапии варикозной болезни вен малого таза широко используются препараты, способствующие улучшению венозного кровотока, обладающие противовоспалительными, антитромботическими, антиоксидантными, эндотелиопротекторными и вазорелаксирующими свойствами [4, 5, 14]. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать использовать препараты антиоксидантного действия в комплексной терапии варикозной болезни вен малого таза соответственно стадии патологического процесса.

Ограничения исследования

Не представлялась возможной комплексная оценка состояния системы антиоксидантной защиты у пациен-

ток с варикозной болезнью вен малого таза, включающая также анализ содержания параметров неферментативного звена — водо- и жирорастворимых витаминов, уровня общей антиокислительной активности крови и т.д., что связано с дополнительными финансовыми затратами по выполнению данного исследования.

Заключение

Таким образом, результаты ранее проведенных исследований относительно изменений в системе ПОЛ-АОЗ у женщин, больных первичной варикозной болезнью вен малого таза, носят фрагментарный характер и не отражают изменений в данной системе в зависимости от стадии прогрессирования процесса. Результаты нашего исследования показывают усиление дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ на фоне развития болезни. Так, на I стадии заболевания на фоне увеличения уровня токсичных продуктов липопероксидации отмечается компенсаторное повышение активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы), на III стадии имеет место снижение активности большинства факторов антиоксидантной защиты (активности супероксиддисмутазы, уровня каталазы, глутатион-S-трансферазы, восстановленной формы глутатиона) как относительно контрольных значений, так и начальных стадий болезни. Можно предположить, что контроль антиоксидантной активности у пациенток с варикозной болезнью вен малого таза является важной составляющей патогенетического лечения и профилактики морфофункциональных расстройств, имеющих место при прогрессировании заболевания, в частности на III стадии развития варикозной болезни вен малого таза.

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках государственной бюджетной темы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья се-

ми и репродукции человека» «Основные детерминанты и механизмы формирования нарушений репродуктивного здоровья семьи в различных гендерных и возрастных группах» № 0542-2014-0004.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов

Л.И. Колесникова — постановка цели и задач исследования, анализ полученных в работе результатов и формулирование выводов проведенного исследования; **А.А. Семендяев** — общеклиническое и гинекологическое обследование пациенток, проведение ультразвукового исследования с дуплексным ангиосканированием, формирование групп, написание статьи; **Д.А. Ступин** — общеклиническое и гинекологическое обследование пациенток, проведение ультразвукового исследования с дуплексным ангиосканированием, формирование групп, написание статьи; **М.А. Даренская** — анализ полученных в работе результатов и формулирование выводов проведенного исследования, написание статьи; **Л.А. Гребёнкина** — проведение биохимических анализов параметров системы ПОЛ-АОЗ в контрольной группе и у пациенток с ВРВМТ; **Л.В. Натяганова** — проведение биохимических анализов параметров системы ПОЛ-АОЗ в контрольной группе и у пациенток с ВРВМТ; статистическая обработка результатов; **И.Н. Данусевич, М.А. Черепанова** — общеклиническое и гинекологическое обследование пациенток; **С.И. Колесников** — постановка цели и задач исследования, анализ полученных в работе результатов и формулирование выводов проведенного исследования. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фомин В.С., Фомина М.Н. Варикозное расширение вен малого таза как причина синдрома хронических тазовых болей: взгляд на проблему // *Фарматека*. — 2017. — №18 — С. 14–19. [Fomin VS, Fomina MN. Pelvic varicities as a cause of the syndrome of chronic pain. *Pharmateca*. 2017;(18):14–19. (In Russ).]
2. Серяпина Ю.В., Севостьянова К.С., Тулупов А.А., и др. Генетические предикторы варикозной болезни малого таза: пилотное исследование // *Флебология*. — 2018. — Т.12. — №1 — С. 25–29. [Seryapina YuV, Sevostyanova KS, Tulupov AA, et al. The genetic predictors of varicose veins of small pelvis: a pilot study. *Flebologiya*. 2018;12(1):25–29. (In Russ).] doi: 10.17116/flebo201812125-29.
3. Гаврилов С.Г., Сажин А.В., Темирболатов М.Д. Тактика лечения больных сочетанной варикозной болезнью вен таза и нижних конечностей // *Флебология*. — 2017. — Т.11. — №3 — С. 120–130. [Gavrilov SG, Sazhin AV, Temirbolatov MD. The strategy for the treatment of the patients with concomitant pelvic varicose veins and varicose veins of the lower extremities. *Flebologiya*. 2017;11(3):120–130. (In Russ).] doi: 10.17116/flebo2017113120-130.
4. Лакно И.В. Ведение пациенток гинекологического профиля с варикозной болезнью // *Здоровье женщины*. — 2017. — №2 — С. 103–105. [Lakno IV. The management of gynecological patients with varicose veins disease. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2017;(2):103–105. (In Russ).]
5. Гус А.И., Хамошина М.Б., Черепанова М.А., и др. *Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза у женщин*. / Под ред. А.И. Гуса. — Новосибирск: Наука; 2014. — 132 с. [Gus AI, Chamochina MB, Cherepanova MA, et al. *Diagnostika i lechenie varikoznoi bolezni ven malogo taza u zhenshchin*. Novosibirsk: Nauka; 2014.132 p. (In Russ).]
6. Kistner RL, Eklöf B. *Classification and etiology of chronic venous disease*. In: Gloviczki P, editor. *Handbook of venous disorders*. 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2009. p. 37–46.
7. Khatiri G, Khan A, Raval G, Chhabra A. Diagnostic evaluation of chronic pelvic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28(3):477–500. doi: 10.1016/j.pmr.2017.03.004.
8. Daniels JP, Champaneria R, Shah L, et al. Effectiveness of embolization or sclerotherapy of pelvic veins for reducing chronic pelvic pain: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(10):1478–1486. doi: 10.1016/j.jvir.2016.04.016.
9. Жук С.И., Григоренко А.М., Шляхтина А.О. Этиопатогенетический подход к консервативному лечению варикозного расширения вен малого таза у женщин // *Здоровье женщины*. — 2017. — №2 — С. 77–82. [Zhuk SI, Grigorenko AM, Shlyahitina AO. Etiopathogenetic approach to conservative treatment of pelvic congestion syndrome. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2017;(2):77–82. (In Russ).]
10. Toledo RR, Santos ME, Schnaider TB. Effect of pycnogenol on the healing of venous ulcers. *Ann Vasc Surg*. 2017;38:212–219. doi: 10.1016/j.avsg.2016.04.014.

11. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, et al. Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations. *Bull Exp Biol Med.* 2012;154(2):203–205. doi: 10.1007/s10517-012-1912-4.
12. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, et al. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility. *Bull Exp Biol Med.* 2017;162(3):320–322. doi: 10.1007/s10517-017-3605-5.
13. Tasdelen Fisgin N, Aydin BK, Sarikaya H, et al. Oxidative stress and antioxidant defense in patients with chronic hepatitis B. *Clin Lab.* 2012;58(3–4):273–280.
14. Pietrzycka A, Kózka M, Urbanek T, et al. Effect of micronized purified flavonoid fraction therapy on endothelin-1 and TNF- α levels in relation to antioxidant enzyme balance in the peripheral blood of women with varicose veins. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13(6):801–808. doi: 10.2174/1570161113666150827124714.
15. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann Vasc Surg.* 2018;46:380–393. doi: 10.1016/j.avsg.2017.06.131.
16. Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е., Казарян М.С. *Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин.* — Ростов-на-Дону; 2000. — 163 с. [Rymashevskii NV, Markina VV, Volkov AE, Kazaryan MS. *Varikoznaya bolezn i retsidiviruyushii flebit malogo taza u zhenshchin.* Rostov-on-Don; 2000. 163 p. (In Russ).]
17. Патент РФ на изобретение №2646563/ 05.03.2018. Семендяев А.А., Ступин Д.А., Черепанова М.А., и др. *Способ определения функционального состояния венозной системы малого таза у женщин.* [Patent RUS №2646563/ 05.03.2018. Semendyaev AA, Stupin DA, Cherepanova MA, et al. *Sposob opredeleniya funktsionalnogo sostoyaniya vnoznoi sistemy malogo taza u zhenshchin.* (In Russ).] Доступно по: <http://www.findpatent.ru/patent/264/2646563.html>. Ссылка активна на 12.05.2018.
18. Камышников В.С. *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике.* 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ; 2009. — 896 с. [Kamyshnikov VS. *Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniyam i laboratornoi diagnostike.* 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 896 p. (In Russ).]
19. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2017. — Т.16. — №4 — С. 16–29. [Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: a pathophysiological's view. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017;16(4):16–29. (In Russ).] doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29.
20. Гус А.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., и др. Значение перекисного окисления липидов в развитии варикозной болезни вен малого таза у женщин. // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* — 2015. — Т.133. — №2 — С. 122–125. [Guss AJ, Semendyaev AA, Stupin DA, et al. The value of lipid peroxidation in the development of varicose veins of small pelvis in women. *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2015;133(2):122–125. (In Russ).]
21. Darenskaya MA, Kolesnikov SI, Grebenkina LA, et al. The correlation between antioxidant deficiency and reproductive disorders in women with HIV-infection. *Free Radical Biol Med.* 2017;112(S1):129. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.194.
22. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Современные подходы при анализе окислительного стресса, или как измерить неизмеримое // *Бюллетень восточно-сибирского научного центра сибирского отделения российской академии медицинских наук.* — 2016. — Т.1. — №3–2 — С. 174–180. [Menshchikova EB, Zenkov NK. *Sovremennye podkhody pri analize oksiditel'nogo stressa, ili kak izmerit' neizmerimoe.* *Bull Vost Sib Nauch Sent.* 2016;1(3–2):174–180. (In Russ).]
23. Максименко А.В., Ваваев А.В. Ферментные антиоксиданты — следующий этап фармакологического противостояния окислительному стрессу? // *Молекулярная медицина.* — 2010. — №2 — С. 9–14. [Maksimenko AV, Vavaev AV. *Enzymatic antioxidants - the next step for pharmacological counterwork against oxidative stress?* *Molecular medicine.* 2010;(2):9–14. (In Russ).]
24. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., и др. *Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания.* — Новосибирск: АРТА; 2008. — 284 с. [Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, et al. *Oksiditel'nyi stress: patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya.* — Novosibirsk: ARTA; 2008. 284 p. (In Russ).]
25. Беляева Е.В., Ершова О.А., Астахова Т.А., Бугун О.В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз в этнических группах, проживающих на территории Восточной Сибири // *Вавиловский журнал генетики и селекции.* — 2017. — Т.21. — №5 — С. 576–580. [Belyaeva EV, Ershova OA, Astakhova TA, Bugun OV. *Glutathione S-transferase polymorphism in ethnic groups living in Eastern Siberia.* *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2017;21(5):576–580. (In Russ).] doi: 10.18699/VJ17.274
26. Zhang H, Forman HJ. Glutathione synthesis and its role in redox signaling. *Semin Cell Dev Biol.* 2012;23(7):722–728. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.03.017.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

*Даренская Марина Александровна, д.б.н. [Marina A. Darenskaya, PhD];

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 [address: 16 Timiryazeva street, 664003 Irkutsk, Russia],

тел.: +7 (3952) 20-73-67, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru, SPIN-код: 3327-4213,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Колесникова Любовь Ильинична, д.м.н., профессор, академик РАН [Lyubov' I. Kolesnikova, MD, PhD, Professor];

e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, SPIN-код: 1584-0281, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Семендяев Андрей Александрович, д.м.н., профессор [Andrey A. Semendyaev, MD, PhD, Professor];

e-mail: ismupriem@mail.ru, SPIN-код: 3598-8817, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4107-6285>

Ступин Дмитрий Андреевич, аспирант [Dmitriy A. Stupin, MD]; e-mail: stupindima@rambler.ru, SPIN-код: 6459-1703,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0687-4804>

Гребенкина Людмила Анатольевна, д.б.н. [Lyudmila A. Grebenkina, PhD]; e-mail: greblud@mail.ru,

SPIN-код: 6194-5785, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1263-5527>

Натяганова Лариса Викторовна, к.б.н. [Larisa V. Natyaganova, PhD]; e-mail: irklara@yandex.ru, SPIN-код: 5956-1754,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9315-2307>

Данусевич Ирина Николаевна, д.м.н. [Irina N. Danusevich, MD, PhD]; e-mail: irinaemails@gmail.com,

SPIN-код: 6289-3358, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

Черепанова Мария Андреевна, к.м.н. [Mariya A. Cherepanova, MD, PhD]; e-mail: batontchik@yandex.ru,

SPIN-код: 7850-1633, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6891-3338>

Колесников Сергей Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Sergey I. Kolesnikov, MD, PhD, Professor];

e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, SPIN-код: 1752-6695, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>