

Солодунов, А. В. Фролов, Б. В. Страдомский. – № 2003133658/15 заявл. 18.11.2003; опубл. 10.10.2004. Бюл. № 28.

3. Страдомский Б. В. пат. 2317082 Рос. Федерация, МПК А61К31/4184; А61К31/787; А61К31/10; А61К47/32; А61Р17/00; А61Q99/00 Композиция с высокой осмотической активностью антимикробного, противовоспалительного и регенерационного действия / Б. В. Страдомский; заявитель и патентообладатель К. М. Аверин, Ю. Ю. Солодунов, Б. В. Страдомский – № 2006132304/15; заявл. 08.09.2006; опубл. 20.02.2008, Бюл. № 5.

Двадненко Константин Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела молекулярной биологии Института аридных зон Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Южный научный центр Российской академии наук», Россия, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Чехова, д. 41, тел.: 8-928-361-56-11, e-mail: dvadnenko@ssc-ras.ru.

Страдомский Борис Витальевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной биологии Института аридных зон Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Южный научный центр Российской академии наук», Россия, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Чехова, д. 41, тел.: 8-928-361-56-11, e-mail: ssc-ras@ssc-ras.ru.

Водолажский Дмитрий Игоревич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института аридных зон Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Южный научный центр Российской академии наук», Россия, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Чехова, д. 41, тел.: 8-928-361-56-11.

Матишов Дмитрий Геннадьевич, доктор географических наук, член-корреспондент РАН, заместитель Председателя Южного научного центра РАН, директор Института аридных зон Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Южный научный центр Российской академии наук», Россия, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Чехова, д. 41, тел.: (863) 263-77-51.

УДК 618.14-002-006-008.8-071

© Л.В. Дикарева, Е.Г. Шварев, А.Ф. Бирюкова, 2012

Л.В. Дикарева¹, Е.Г. Шварев¹, А.Ф. Бирюкова²

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОГО СЕКРЕТА БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ

¹ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

²Поликлиника им. Ленина ФГБУЗ «ЮОМЦ ФМБА России», г. Астрахань

Проанализированы клинико-лабораторные данные от 448 больных миомой матки и 101 пациентки контрольной группы, из которых 194 (35,3 %) женщины находились в репродуктивном, 217 (39,5 %) – в пременопаузальном и 138 (25,14 %) – в мено- и постменопаузальном возрастах. Разработан и апробирован новый способ диагностики гиперпластических процессов мио-эндометрия, основанный на сравнении показателей содержания продуктов перекисного окисления биомолекул в исследуемых биологических жидкостях (эндометриальных смывах или менструальных выделениях).

Ключевые слова: *гормонозависимые опухоли, репродуктивных органов, миома матки.*

L.V. Dikareva, E.G. Shvarev, A.F. Birjukova

THE BIOCHEMICAL PECULIARITIES OF ENDOMETRIAL SECRETION IN PATIENTS WITH HYSTEROMYOMA

The clinicolaboratory data of 448 patients with hystero-myoma and 101 patients of control group have been analyzed and tested; 194 (35,3 %) of them were in reproductive age, 217 (39,5 %) were in premenopausal age, 138 (25,14 %) were in meno- and postmenopausal age. The new method of diagnostics of hyperplastic processes of myoendometrium was worked out and tested, it was based on the comparison of showings of the content of biomolecular peroxide oxidation products in the investigated body fluids (endometrial washes or menstrual discharges).

Key words: *hormone-dependent tumours, reproductive organs, hystero-myoma.*

Введение. На рубеже веков и в последнее время во многих странах мира отмечается рост заболеваемости гормонозависимые опухоли (ГЗО) репродуктивных органов, в том числе миома матки (ММ) и гиперплазия эндометрия (ГПЭ). Популяционный уровень заболеваемости ММ по Астраханской области за последние десятилетия вырос почти в 3 раза. Одновременно зарегистрировано увеличение до 30,8 % доли больных, у которых ММ сочеталась с ГПЭ [9]. Актуальность проблемы нарастания частоты ММ рассматривается с точки зрения риска развития у больных гиперпластических процессов (ГПП), предрака и рака эндометрия (РЭ), возможности ее сочетания с опухолями яичников (ОЯ), а также трансформации в лейомиосаркому [1, 3, 4, 5, 6].

Раннее выявление гиперпластических процессов (ГПП) мио-эндометрия, в том числе и атипичской гиперплазии эндометрия (АГЭ), прогноз дальнейшего их развития до сих пор остается сложной и далеко не во всем решенной проблемой. Поэтому разработка простых информативных методов диагностики патологии мио-эндометрия имеет большое практическое значение. Существует точка зрения, что инфекционный агент сначала приводит к воспалительной реакции различной степени выраженности и окислительному стрессу (ОС), а в дальнейшем к изменению рецепторного аппарата матки, следствием которых является развитие пролиферативных и ГПП в органах-мишенях, в частности, в матке [9]. В случае ОС изолированного повреждения белков, липидов, нуклеиновых кислот быть не может, так как в биомембранах клеток между ними существует тесное структурно-функциональное взаимодействие. В литературе встречаются многочисленные сообщения об исследовании продуктов перекисного окисления липидов, перекисной модификации белков в периферической крови, но отсутствует информация, касающаяся изучения уровня указанных маркеров в ЭС или МВ в норме и при патологии, в том числе при ГПП мио-эндометрия у женщин разных возрастных групп.

Цель: разработать новый подход к диагностике миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия у пациенток различных возрастных групп путем оценки биохимических особенностей эндометриальных смывов или менструальных выделений.

Материалы и методы. Проанализированы клиничко-лабораторные данные от 448 больных ММ (основная группа) и 101 женщины контрольной группы, не имевшая заболеваний репродуктивных органов. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту. Больные основной группы разделены на подгруппы: первую – 236 (52,7 %) больных ММ с нормальным строением эндометрия, вторую – 154 (34,4 %) женщины ММ в сочетании с ГПЭ, третью – 58 (12,9 %) больных ММ в сочетании с РЭ. Дополнительно к традиционным методам исследования использован разработанный нами уточняющий способ диагностики патологии эндометрия (Э), основанный на сравнительной оценке содержания продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА), маркеров перекисного окисления белков (ПОБ) – карбонильных групп белков (КГБ) в биологических жидкостях (БЖ) (эндометриальных смывах и менструальных выделениях (ЭС и МВ)), секретируемых патологически измененным органом [1, 9]. Оценка уровня МДА проводилась по методике Е.А. Строева, а КГБ – по методу, предложенному С.N. Oliver с соавторами, модифицированному Е.Е. Дубининой [2]. Обработка материала проводилась с использованием современных компьютерных программ.

Результаты. Установлено, что в ЭС пациенток контрольной группы в фазе пролиферации показатель МДА оказался равным $0,5 \pm 0,02$, в фазе секреции – $0,6 \pm 0,02$, а в фазе десквамации – $0,6 \pm 0,07$ нмоль ($p > 0,05$). Содержание МДА в ЭС пациенток контрольных групп пре- и постменопаузального возрастов практически не изменялось по мере увеличения возраста. Наиболее показательной оказалась динамика содержания МДА в ЭС по мере нарастания тяжести патологии Э. Если у больных ММ с нормальным строением Э, исследуемый показатель был равным $0,4 \pm 0,05$ нмоль, то у больных ММ в сочетании с ГПЭ он увеличился до $1,7 \pm 0,23$ нмоль ($p < 0,01$). Еще более значительный рост рассматриваемого показателя отмечен у больных ММ с истинным быстрым ростом в сочетании с АГЭ, где его значения соответствовали $3,0 \pm 0,16$ нмоль ($p < 0,05$) и $3,5 \pm 0,15$ при сочетании ММ с РЭ ($T_{1-3} N_{x-1} M_0 G_3$), ($p < 0,001$). Исследования, посвященные оценке показателей ПОЛ при свободнорадикальной патологии, долгое время занимали лидирующее положение, однако на сегодняшний день одним из ранних показателей поражения тканей при воздействии АФК считается выявление маркеров ПОБ – появление в структуре молекулы КГБ [2]. Содержание КГБ в ЭС у пациенток контрольной группы колебалось от 0 до $1,9$ нмоль/мг ($0,7 \pm 0,25$ нмоль/мг) в зависимости от фазы менструального цикла. Так, в фазе пролиферации уровень маркера соответствовал $0,8 \pm 0,11$ нмоль/мг, в секреторной – $0,9 \pm 0,15$ нмоль/мг ($p > 0,05$).

По данным М.Ю. Фроловой (2002), определение КГБ можно производить и в окрашенных жидкостях, так как гемолиз не является ограничением к применению данного метода [6]. Указанное обстоятельство позволило в исследовании использовать и МВ у больных с рассматриваемой патоло-

гией, находящихся в репродуктивном и перименопаузальном периодах. Изучено и проведено сравнение содержания КГБ в СК и ЭС больных ММ, ГПЭ и РЭ с аналогичными показателями МДА (табл.).

Таблица

Содержание маркеров свободнорадикальных процессов у больных ММ, ГПЭ и РЭ

Исследуемые группы	КГБ, перифер. кровь, (нмоль/мг), $M \pm m$	КГБ, ЭС, (нмоль/мг), $M \pm m$	МДА, перифер. кровь (нмоль), $M \pm m$	МДА, ЭС (нмоль), $M \pm m$
Контроль (n = 101)	1,0 ± 0,02	1,0 ± 0,16	0,7 ± 0,02	0,4 ± 0,01
ММ «+»НЭ (n = 236)	1,3 ± 0,07	4,6 ± 1,98	0,85 ± 0,04	0,5 ± 0,06 ¹
ММ «+»ГПЭ (n = 154)	1,3 ± 0,04	9,3 ± 1,47	1,7 ± 0,07	2,6 ± 0,05
ММ «+» РЭ (n = 58)	1,2 ± 0,14	23,8 ± 3,96	1,3 ± 0,07	3,5 ± 0,15

Показатели КГБ практически не изменялись по мере увеличения возраста пациенток контрольных групп. Изменение исследуемых показателей было связано, прежде всего, с нарастанием тяжести патологии мио-эндометрия. В группе больных ММ с нормальным строением Э при величине матки не превышающим 12 недель беременности и медленном темпе ее роста уровень КГБ находился в пределах 0,38–1,82 нмоль/мг ($1,44 \pm 0,14$ нмоль/мг). Количественный уровень КГБ в ЭС увеличивался от 4,7 нмоль/мг до 32,7 нмоль/мг при появлении первично-множественной патологии гениталий, а также при величине матки более 12 недель беременности. У больных ММ в сочетании с ГПЭ количественный уровень КГБ в ЭС увеличивается в 2 и более раз (от 5,5 до 19,9 нмоль/мг, составив в среднем $9,3 \pm 1,47$ нмоль/мг) по сравнению с пациентками, у которых ММ имела нормальное строение ($p < 0,05$). Максимальный показатель – 19,9 нмоль/мг зарегистрирован у больной, величина матки которой достигала 26 недель беременности и сочеталась с АГЭ.

При оценке исследуемого маркера у больных ММ в сочетании с РЭ установлено, что у 45 (76,5 %) он находился в пределах 9,46–39,8 нмоль/мг, составив в среднем $23,8 \pm 3,96$ нмоль/мг. Величина показателя, как правило, зависела от стадии заболевания и от степени местного распространения опухолевого процесса. Так, при АГЭ показатель КГБ соответствовал $19,9 \pm 1,86$ нмоль/мг, при РЭ $T_{2b}N_xM_0G_2$, он увеличивается до $25,3 \pm 2,4$ нмоль/мг, а при РЭ $T_{3b}N_xM_0G_{1-}$ до $34,1 \pm 3,1$ нмоль/мг ($p < 0,05$), при этом явной взаимосвязи с дифференцировкой опухоли установить не удалось. Коэффициент корреляции между исследуемыми показателями в ЭС и степенью тяжести патологии мио-эндометрия оказался равным 0,97, что указывает на наличие прямой сильной связи.

Выводы. Формирование гиперпластических процессов матки происходило на фоне ОС, о чем свидетельствует увеличение содержания в эндометриальном секрете и менструальных выделениях больных миомой матки МДА и КГБ. Диагностическое значение уровня исследуемых маркеров в сыворотке крови больных с рассматриваемой патологией менее информативно. Изменение содержания МДА, КГБ, как правило, не зависело от возраста пациенток, а соответствовало степени выраженности патологии мио-эндометрия.

Список литературы

1. Берштейн, Л. М. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез / Л. М. Берштейн // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 148–155.
2. Дубинина, Е. Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Методы ее определения / Е. Е. Дубинина, С. О. Бурмистров, Д. А. Ходов, И. Г. Поротов // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т. 41, № 1. – С. 24–26.
3. Кашулина, А. П. Особенности свободнорадикальных процессов при первично-множественных злокачественных заболеваниях у людей / А. П. Кашулина // Медицинская консультация. – 2000. – № 3. – С. 4–7.
4. Лазарева, Н. И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов / Н. И. Лазарева, В. В. Кузнецов, Т. И. Захарова // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 1. – С. 7–11.
5. Павлюченко, И. И. Способ диагностики эндогенной интоксикации при абдоминальной патологии / И. И. Павлюченко, Ю. В. Дынько, С. Н. Патемин и др. // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 5–6, Разд. 4. – С. 164–165.
6. Потехина, Ю. П. Диагностическое и прогностическое значение исследования жидкой части пунктата узловых образований щитовидной железы / Ю. П. Потехина // Функциональная морфология биологических жидкостей : мат-лы III Всероссийской научно-практической конференции (г. Москва, 15–16 июня 2004 г.). – М., 2004. – С. 36–37.

7. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили; под ред. В. Н. Ореховича // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.

8. Фролова, М. Ю. Возможности метода определения карбонильных групп белков в сыворотке крови для оценки состояния «окислительного стресса» в клинической практике / М. Ю. Фролова. – СПб., 2003. – 24 с.

9. Шварев, Е. Г. Показатели скрининга с использованием опухолевых маркеров у больных раком эндометрия / Е. Г. Шварев, Н. Д. Седина // Вопросы практической онкологии : сб. – СПб.-Астрахань, 1996. – С. 124–127.

Дикарева Людмила Васильевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

Шварев Евгений Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Бирюкова Анна Федоровна, врач акушер-гинеколог поликлиники им. Ленина ФГБУЗ «ЮОМЦ ФМБА России», Россия, 414015, г. Астрахань, пл. Заводская, д. 17, тел.: (8512) 56-06-34, e-mail: p_lenina@astranet.ru.

УДК 615.033.1

© Е.Г. Дубовик, М.С. Рябцева, А.В. Годованный, С.Е. Северин, 2012

Е.Г. Дубовик¹, М.С. Рябцева², А.В. Годованный², С.Е. Северин³

БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМЕРНОЙ НАНОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ДОКСОРУБИЦИНА

¹Московский НИИ медицинской экологии, г. Москва

²Всероссийский научно-исследовательский центр молекулярной диагностики и лечения, г. Москва

³Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
г. Москва, Россия

³ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития России, г. Москва

Исследовано биораспределение наноконпозиции доксорубина на основе сополимера гликолевой и молочной кислот. Показано, что включение лекарственного препарата в наноформу значительно изменяет его локализацию по органам и тканям.

Ключевые слова: доксорубин, полимерные наночастицы, биораспределение, фармакокинетика.

E.G. Dubovik, M.S. Ryabtseva, A.V. Godovanny, S.E. Severin

BIODISTRIBUTION OF NANOSOMAL POLYMERIC FORMS OF DOXORUBICIN

The biodistribution and pharmacokinetics of polymeric nanoforms of doxorubicin have been studied. We showed that encapsulation of drug substance into nanoparticles changed its localization in organs and tissues.

Key words: Doxorubicin, polymeric nanoparticles, biodistribution, pharmacokinetics.

Введение. В настоящее время существует множество подходов к понижению токсического воздействия и увеличению эффективности доксорубина, одного из широко распространенных противоопухолевых антибиотиков [2]. Перспективным решением данной проблемы является создание коллоидных систем доставки лекарственных веществ. Полимерные наночастицы обладают рядом преимуществ по сравнению с другими наносомальными формами доставки [1]. Применение наноча-