

# ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРООКСИДАНТНОЙ И ОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ С ЗАМЕДЛЕНИЕМ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РАНЕ

М.З. Дугиева, К.В. Котенко, Н.И. Слепцова, К.В. Морозова

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России (г. Москва)

Проведено изучение изменения прооксидантной и оксидантной систем у больных с замедлением репаративных процессов в послеоперационной ране. Из полученных результатов следует, что спровоцированный оперативным вмешательством дисбаланс в системе перекисного окисления липидов, антиоксидантной системе оказывается более выраженным у пациенток с замедлением репаративных процессов.

*Ключевые слова:* оксидантная система, репаративные процессы, послеоперационное восстановление.

**Дугиева Мадина Заудиновна** — доцент кафедры акушерства и гинекологии л/ф № 1 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (г. Москва), рабочий телефон: 8 (495) 955-65-92, e-mail: Dugieva@gmail.com

**Котенко Константин Валентинович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (г. Москва), генеральный директор ФМБУ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, e-mail: morozovadk@mail.ru

**Слепцова Наталья Иннокентьевна** — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры акушерства и гинекологии л/ф № 1 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» (г. Москва), рабочий телефон: 8 (495) 955-65-92

**Морозова Ксения Владимировна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии л/ф № 1 РНИМУ им. Пирогова, e-mail: morozovadk@mail.ru

**Введение.** Возрастание активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) является важнейшим механизмом клеточных повреждений при хирургическом стрессе [1, 2]. Накапливающиеся при хирургическом стрессе продукты ПОЛ провоцируют отклонения метаболических процессов в самых разных органных системах, что нарушает их нормальное функционирование и становится причиной осложненного течения послеоперационного периода, в том числе нарушений в процессах тканевой репарации [1, 3–6].

В течении раневого процесса в оперированных тканях принято выделять фазы реактивного воспаления, регенерации, образования и созревания грануляционной ткани, реорганизации рубца и эпителизации [7]. Заживление ран первичным натяжением обычно происходит за 2–3 недели [7, 8]. При гипоергии, вызываемой различными причинами, отмечается замедление полноценной регенерации, что долгое время препятствует восстановлению исходной механической прочности оперированных тканей [8, 9, 10], а также поддерживает риск присоединения раневых гнойно-воспалительных осложнений [8, 10].

Торpidное клиническое течение заживления, переходящее в хроническое воспаление, может индуцировать выраженные анатомические изменения (спаечный процесс), а также функциональные отклонения в виде сосудистых расстройств и вегетативных нарушений, сначала местных, а затем и генерализованных [6, 7, 9, 10]. У оперированных гинекологических больных это может стать причиной хронических тазовых болей [5, 10], а также стойких нарушений в мочеполовом тракте и репродуктивной сфере [1, 3, 5].

**Материал и методы.** В исследование при изучении связи между процессом ПОЛ и антиоксидантной системой (АОС) с замедлением репаративных процессов (ЗРП) в послеоперационной ране были включены 339 гинекологических больных, оперированных с использованием лапаротомного доступа и получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде. Возраст включенных в исследование больных варьировал от 19 до 70 лет ( $41,6 \pm 5,2$  года).

Уровень ПОЛ оценивали путем определения в сыворотке крови диеновых коньюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), являющихся соответственно первичными и вторичными продуктами процесса липопероксидации. Об активности АОС судили по уровню в сыворотке крови липидорастворимого антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТФ), одного из ферментных ингибиторов ПОЛ — супероксиддисмутазы (СОД), а также суммарной антиокислительной активности (АОА) плазмы крови.

Содержание ДК определяли спектрофотометрически в соответствии с рекомендациями В. Е. Каган с соавт. (1986). МДА определяли спектрофлуориметрическим методом в модификации В. Б. Гаврилова с соавт. (1987). Содержание  $\alpha$ -ТФ определяли в гексановом экстракте, полученном для измерения содержания ДК. Активность СОД определяли с использованием модифицированного метода П. Г. Сторожук и А. П. Сторожук (1998). Определение АОА плазмы крови осуществлялось по методике О. Б. Любицкого (1999) с использованием хемолюминисцентной модельной системы свободнорадикального окисления люминола смесью гемоглобина и пероксида водорода.

Определения перечисленных параметров ПОЛ и АОС проводили перед операцией, на 1, 3 и 7-е сутки после ее выполнения. На основании данных этих исследований оценивали связь параметров ПОЛ и АОС с выраженностью послеоперационного болевого синдрома. Течение репаративных процессов в области операционной раны отслеживалось с помощью эхографии. УЗ-контроль за течением раневого процесса проводился в день выписки (10–14-е сутки послеоперационного периода) и через 3 недели после операции

сканером «Megas» (Италия) в реальном масштабе времени с электронным датчиком 7,5 МГц.

*Диагноз ЗРП* ставился пациенткам с сохранением инфильтративных изменений в области операционной раны по данным УЗИ через 3 недели после выполненного вмешательства. Использованный критерий для выделения больных с ЗРП основан на том, что при адекватном течении процесса заживления оперированных тканей восстановление их нормальной эхоструктуры должно происходить не позднее 21 суток после выполненного вмешательства.

При статистическом анализе получаемых данных при сравнении средних двух групп количественных показателей использовали парный критерий Стьюдента (*t*-тест).

*Результаты.* При мониторировании состояния послеоперационной раны ЗРП был констатирован у 166 из 339 (49%) находившихся под наблюдением пациенток. Показатели, характеризующие систему ПОЛ-АОС до и после операции (на 1-е, 3-и и 7-е сутки после выполненного вмешательства) у пациенток с наличием и отсутствием ЗРП приведены в табл. и на рис. 1–5.

Показатели ПОЛ и АОС в пред- и послеоперационном периодах у больных с различным течением репаративных процессов в области послеоперационной раны

Определяемые показатели	Группы больных, выделенных по характеру течения репаративных процессов в операционной ране	Значения определяемых показателей			
		До операции	1-е сутки после операции	3-и сутки после операции	7-е сутки после операции
Диеновые коньюгаты (M ± m, D233/мл·мг)	Отсутствие ЗРП	1,45 ± 0,13	1,59 ± 0,16	1,54 ± 0,18	1,52 ± 0,14
	Наличие ЗРП	1,34 ± 0,19	1,56 ± 0,15	1,73 ± 0,21	1,69 ± 0,17
Малоновый диальдегид (M ± m, нмоль/мл)	Отсутствие ЗРП	2,28 ± 0,51	2,59 ± 0,46	2,44 ± 0,61	2,39 ± 0,44
	Наличие ЗРП	2,37 ± 0,42	2,64 ± 0,48	2,56 ± 0,39	2,68 ± 0,53
Суммарная АOA плазмы крови (M ± m, mM аскорбатных ед.)	Отсутствие ЗРП	1,15 ± 0,14	1,78 ± 0,18*	1,85 ± 0,14*	1,69 ± 0,15*
	Наличие ЗРП	1,13 ± 0,11	1,51 ± 0,16*	1,44 ± 0,19* **	1,37 ± 0,12* **
Супероксид-дисмутаза (M ± m, U/мг Hb)	Отсутствие ЗРП	8,54 ± 0,41	9,68 ± 0,35*	9,83 ± 0,42*	10,25 ± 0,29*
	Наличие ЗРП	8,38 ± 0,49	9,43 ± 0,34*	9,39 ± 0,45*	9,35 ± 0,31* **
Токоферол (M ± m, мкг/мл·мг)	Отсутствие ЗРП	3,39 ± 0,17	3,34 ± 0,18	3,32 ± 0,16	3,35 ± 0,14

	Наличие ЗРП	$3,18 \pm 0,15$	$3,12 \pm 0,17$	$3,11 \pm 0,14$	$3,13 \pm 0,19$
--	-------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

Примечание: \* —  $p < 0,05$  от значения до операции;  
\*\* —  $p < 0,05$  от значения в группе больных без ЗРП

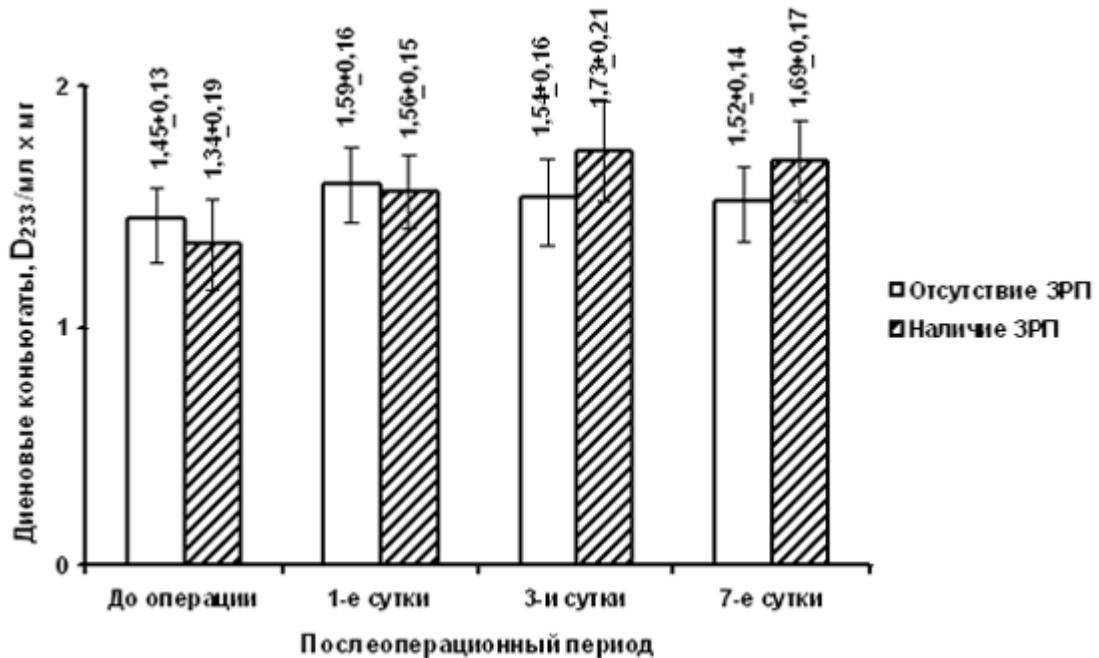


Рис. 1. Динамика изменений содержания ДК у больных с наличием и отсутствием ЗРП

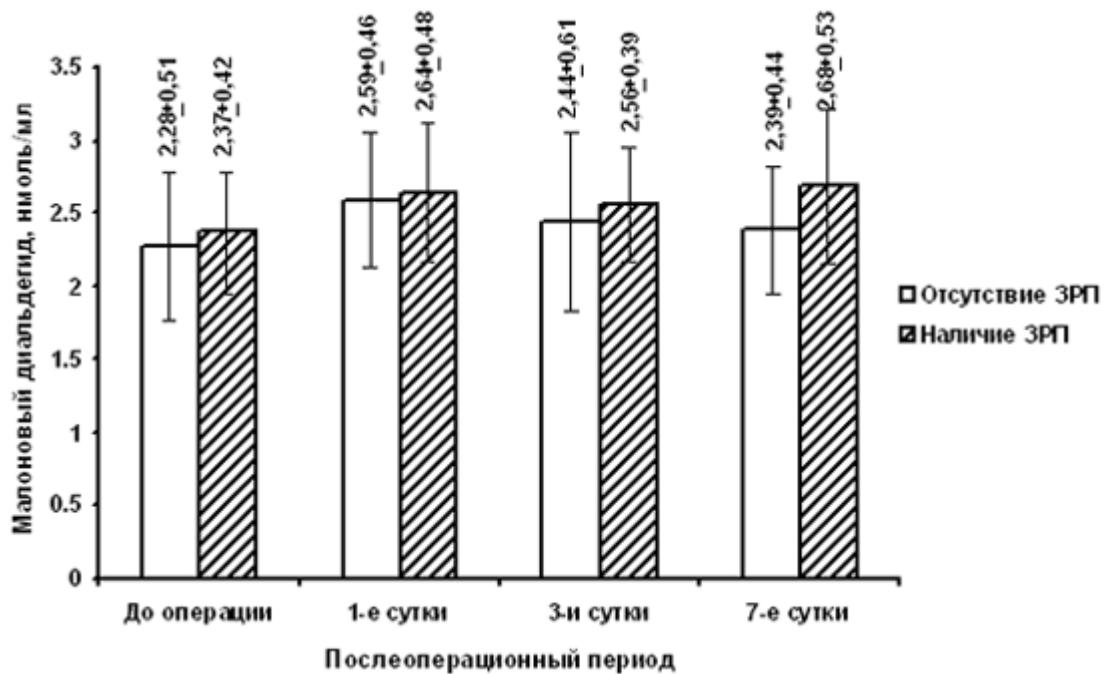


Рис. 2. Динамика изменений содержания МДА у больных с наличием и отсутствием ЗРП

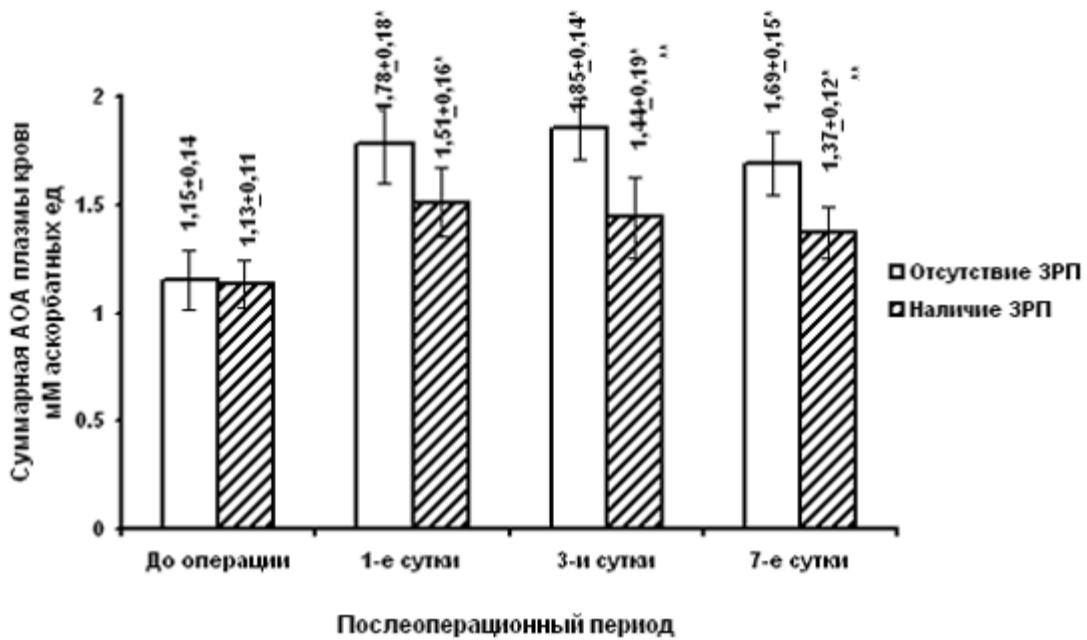


Рис. 3. Динамика изменений показателя общей АОА плазмы крови у больных с наличием и отсутствием ЗРП

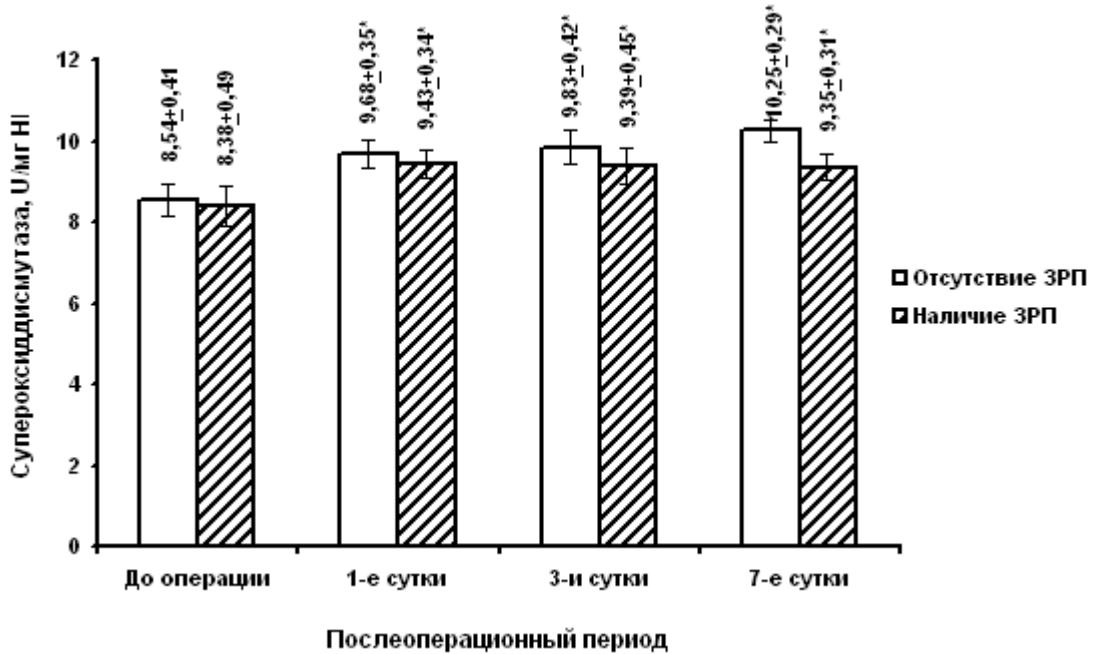
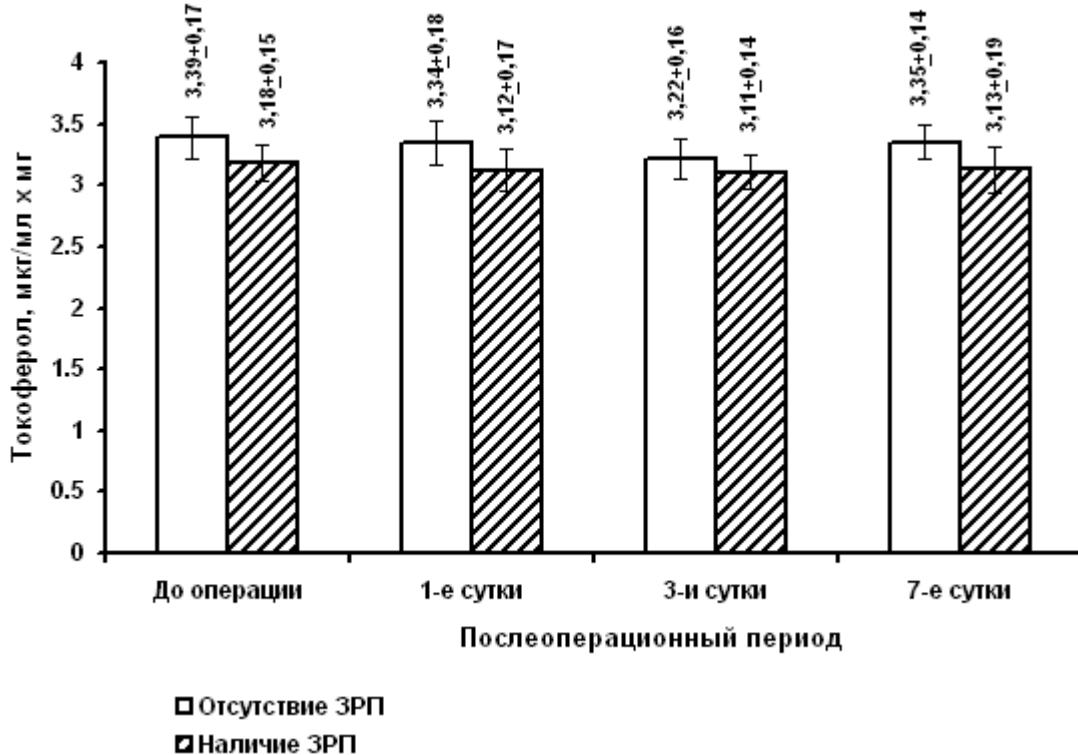


Рис. 4. Динамика изменений активности СОД у больных с наличием и отсутствием ЗРП



*Рис. 5. Динамика изменений концентрации Тф у больных с наличием и отсутствием ЗРП*

*Диеновые конъюгаты и малоновый диальдегид.* Сопоставление средних значений ДК (рис. 1) и МДА (рис. 2) в сравнивавшихся группах показывает, что у лиц с наличием и отсутствием ЗРП уровни этих маркеров на 1, 3 и 7-е сутки после операции статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ). Тем не менее, все же можно отметить некоторую тенденцию к более выраженному возрастанию в указанные сроки после операции средних значений ДК и МДА именно у лиц с ЗРП.

*Суммарная антиокислительная активность плазмы крови.* У пациенток как с наличием, так и с отсутствием ЗРП суммарная АОА плазмы крови (рис. 3) характеризовалась достоверным ( $p < 0,05$ ) возрастанием на 1, 3 и 7-е сутки после выполненного вмешательства в сравнении с исходным уровнем до операции. При этом на 3-и и 7-е сутки после операции у лиц с последующим ЗРП средние значения этого показателя были достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в сопоставляемой группе пациенток без ЗРП.

*Активность супероксиддисмутазы.* Активность СОД (рис. 4) на всех сроках ее определения в послеоперационном периоде при сравнении с уровнем до операции оказывалась достоверно ( $p < 0,05$ ) повышенной как у больных с наличием, так и с отсутствием ЗРП. После выполненного вмешательства уровень АОА был более высоким у лиц без ЗРП, причем на 7-е сутки после операции это различие оказалось статистически значимым ( $p < 0,05$ ).

*Уровень токоферола.* После выполненного вмешательства в обеих группах средний уровень Тф имел тенденцию к некоторому снижению (рис. 5). У лиц с ЗРП средние значения ТФ до и на всех сроках после операции были более низкими, однако эти различия не были достоверными ( $p > 0,05$ ).

*Обсуждение.* Полученные результаты свидетельствуют о том, что у всех оперированных лапаротомным доступом женщин в течение первой послеоперационной недели имеют место отклонения, характерные для активации процесса ПОЛ и АОС. Причем увеличение

маркеров ПОЛ и АОС (за исключением уровня Тф) в сравнении с исходным дооперационным уровнем отмечается как у пациенток с неосложненным течением послеоперационного периода, так и с последующим развитием ЗРП.

Тем не менее, все же можно констатировать, что у больных с ЗРП в сравнении с пациентками без этих осложнений наблюдаемая в первую послеоперационную неделю активация АОС, оцениваемая по показателям СОД и АОА плазмы крови, носит менее выраженный характер. Вероятным последствием этого является недостаточно эффективное подавление ферментами АОС избыточной активности ПОЛ, спровоцированной оперативным вмешательством, что находит отражение в более выраженном возрастании маркеров ПОЛ (ДК и МДА) именно у лиц, у которых в последующем отмечается ЗРП.

Отдельно следует отметить, что выполненная операция практически не отражалась на уровне эндогенного Тф, хотя у женщин ЗРП он был несколько ниже как до операции, так и на всех сроках (1, 3, 7-е сутки) после ее выполнения. Однако, эти различия не являлись статистически значимыми ( $p > 0,05$ ), что ставит под сомнение значимость уровня эндогенного Тф для вероятности ЗРП.

Статистический анализ разницы между средними значениями определявшихся маркеров в сопоставлявшихся группах с наличием и отсутствием осложнений в виде ЗРП показал, что недостаточно выраженное возрастание после операции показателя АОА ассоциируется с опасностью последующего ЗРП. Также для вероятности ЗРП имел значение и недостаточный рост активности СДО.

Таким образом, из полученных результатов следует, что спровоцированный оперативным вмешательством дисбаланс в системе ПОЛ-АОС оказывается более выраженным у пациенток с ЗРП. Эти данные являются обоснованием целесообразности использования средств и методов, обеспечивающих в раннем послеоперационном периоде торможение процессов ПОЛ и/или повышение активности АОС с целью предупреждения ЗРП.

### *Список литературы*

1. Шанин Ю.Н. Антиоксидантная терапия в клинической практике (теоретическое обоснование и стратегия проведения) / Ю. Н. Шанин, В. Ю. Шанин, Е. В. Зиновьев. — СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2003. — 128 с.
2. Blake D. R. Free radicals in biological systems — a review orientated to inflammatory process / D. R. Blake [et al.] // Br. Med. Bull. — 1987. — Vol. 43. — P. 371–385.
3. Мгелиашвили М. В. Клиническое и фармако-экономическое обоснование антибиотикопрофилактики в оперативной гинекологии : дис. ... канд. мед. наук / М. В. Мгелиашвили. — М., 2002. — 103 с.
4. Edwards J. P. Wound Protectors Reduce Surgical Site Infection : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / J. P. Edwards [et al.] // Ann. Surg. — 2012. — May 11.
5. Фенчин К. М. Заживление ран / К. М. Фенчин. — Киев : Здоров'я, 1979. — 168 с.
6. Breivik H. Assessment of pain / H. Breivik [et al.] // Br. J. Anaesth. — 2008. — Vol. 101 (1). — P. 17-24.
7. Бакуридзе Э. М. Реабилитация гинекологических больных после реконструктивно-пластикаических операций на органах малого таза / Э. М. Бакуридзе, Л. В. Дубницкая, Т. А. Федорова // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 3. — С. 45–48.
8. Буянова С. Н. Диагностика и лечение недержания мочи у женщин / С. Н. Буянова, В. Д. Петрова, М. А. Чечнева // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2002. — № 4. — С. 52–61.

9. Петрова В. Д. Недержание мочи у женщин (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение) : дис. ... д-ра мед. наук / В. Д. Петрова. — М., 2005. — 308 с.
10. Стыгар А. М. Ультразвуковая диагностика осложнений после акушерско-гинекологических операций / А. М. Стыгар // В кн. : Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В. В. Митькова, М. В. Медведева. Т. III. — М. : Издательский дом Видар-М, 2003. — С. 227–242.

# THE CHANGE IN PERFORMANCE OF PROOXIDANT AND OXYDATIVE SYSTEMS AT PATIENTS WITH A SLOWDOWN IN THE REPARATIVE PROCESSES IN POSTOPERATIVE WOUND

*M.Z. Dugieva, K.V. Kotenko, N.I. Sleptsova, K.V. Morozova*

*SEI HPE «Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov  
Minhealthsocdevelopment» (Moscow c.)*

The study of changes in prooxidant and antioxidant systems at patients with slowdown of reparative processes (SRP) in the postoperative wound is performed. These results suggest that the imbalance in the lipid peroxidation (LPO) and antioxidant system (AOS), triggered by operative measure, is more expressed at patients with SRP.

**Keywords:** oxidative system, repair processes, post-operative recovery.

---

## About authors:

Dugiyeva Madina Zaudinovna — associate professor of obstetrics and gynecology chair of m/ f № 1 at SEI HPE «Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov Minhealthsocdevelopment», office phone: 8 (495) 955-65-92, e-mail: Dugieva@gmail.com

Kotenko Konstantin Valentinovich — doctor of medical sciences, professor of anesthesiology and critical care medicine chair at SEI HPE «Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov Minhealthsocdevelopment», director general of FMBU n. a. A. I. Burnazyan FMBA Russia, e-mail: morozovadk@mail.ru

Sleptsova Natalia Innokentievna — candidate of medical sciences, teacher of obstetrics and gynecology chair of m/ f № 1 at SEI HPE «Russian National Research Medical University n. a. N. I. Pirogov Minhealthsocdevelopment», office phone: 8 (495) 955-65-92

Morozova Xenia Vladimirovna — post-graduate student of obstetrics and gynecology chair of m/ f № 1 at SEI HPE «Russian National Research Medical University n. a. N. I. Pirogov Minhealthsocdevelopment», e-mail: morozovadk@mail.ru

## **List of the Literature:**

1. Shanin Y. N. Antioxidatic therapy in clinical practice (theoretical justification and carrying out strategy) / Y. N. Shanin, V. Y. Shanin, E. V. Zinoviev. — SPb.: ELBI-SPb, 2003. — 128 P.
2. Blake D. R. Free radicals in biological systems — a review orientated to inflammatory process/D. R. Blake [et al.]//Br. Med. Bull. — 1987. — Vol. 43. — River 371–385.
3. Mgeliashvili M. V. Clinical and pharmaco-economic justification preventive antibiotics in operative gynecology: dis. ... cand. med. scien. M. V. / M. B. Mgeliashvili. — M, 2002. — 103 P.
4. Edwards J. P. Wound Protectors Reduce Surgical Site Infection: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials/J. P. Edwards [et al.]//Ann. Surg. — 2012. — May 11.
5. Fenchin K. M. Adhesion of wounds / K. M. Fenchin. — Kiev: Zdorov'ya, 1979. — 168 P.
6. Breivik H. Assessment of pain / H. Breivik [et al.] // Br. J. Anaesth. — 2008. — Vol. 101 (1). — P. 17-24.
7. Bakuridze E. M. Aftertreatment of gynecologic patients after reconstructive plastic surgeries on small pelvis organs / E. M. Bakuridze, L. V. Dubnitsky, T. A. Fedorov // Obstetrics and gynecology. — 2002. — № 3. — P. 45-48.
8. Buyanova S. N. Diagnostics and treatment of urine incontinence at women / S. N. Buyanova, V. D. Petrov, M. A. Chechnev // Rus. bul. accoucheur-gynecologist. — 2002. — № 4. — P. 52-61.
9. Petrova V. D. Urine incontinence at women (etiopathogenesis, clinic, diagnostics, treatment): dis. ... Dr. of medical sciences / V. D. Petrov. — M, 2005. — 308 P.
10. Stygar A. M. Ultrasonic diagnostics of complications after obstetric and gynecologic operations / A. M. Stygar // In book: The clinical guide to ultrasonic diagnostics / Under the editorship of V. V. Mitkova, M. V. Medvedeva. T. S. — M: Publishing house of Vidar-M, 2003. — P. 227-242.