Таблица 3

Репродуктивная функция у больных с ВБ иАЯ

Показатели	I группа ВБ без реаб. (n=25)	II группа ВБ с реаб. (n=53)	III группа АЯ без реаб. (n=43)	IV группа АЯ с реаб. (n=37)
Бесплодие	9 (36%)	20(37,7%)	15 (34,8%)	13 (35,2%)
Роды	2 (8%)	4 (7,5%)	6 (13,9%)	5 (13,5%)
Самопроизвольный выкидыш	1 (4%)	3(5,6%)	3(6,9%)	2(5,4%)
Неразвивающаяся беременность	1 (4%)	3(5,6%)	2 (4,6%)	2(5,4%)
Аборты	7 (28%)	13(24,6%)	12 (27,9%)	10(27,1%)

сковой механизм — инфицирования полового тракта.

Реабилитация больных с АЯ и ВБ должна иметь единые подходы и принципы, направленные на восстановление репродуктивного здоровья и предотвращение рецидивов заболевания:

Этап I проводимый в стационаре:

— Профилактика осложнений (противовоспалительная, антибактериальная, рассасывающая терапия, физиолечение).

— Назначение КОК (создание благоприятного гормонального фона и профилактика гормональных нарушений).

Этап II после выписки из стационара:

— Обследование на инфекции и этиотропное лечение обоих половых партнёров.

— Формирование полноценного 2 фазного менструального цикла (гормональная коррекция, стимуляция овуляции, физиотерапия).

— Санаторно-курортное лечение (грязи) в раннем послеоперационном периоде.

Изучая отдалённые результаты лечения по группам через 2 года, мы получили убедительные данные подтверждающие наши выводы.

Так в группах, где проведена полная комплексная реабилитация показатели ранних репродуктивных потерь в 2 раза ниже, чем в тех, где пациентки отказались от этих мероприятий.

При анализе случаев повторной апоплексии яичника, мы получили ещё более убедительные данные в пользу предложенных мер профилактики заболевания, так как это позволило уменьшить число рецидивов заболевания в 7 раз.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Адамян Л.В., Азиев О.В., Белопухов В.М.* и др. Лапароскопия в гинекологии. — М., 2000. — 325с.

2. *Айламазян Э.К., Рябцева И.Т.* Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии — 2-е доп. изд. — М. — Нижний Новгород: Мед. кн.: Изд-во НГМА, 2003. — 181 с.

3. *Кох Л.И., Содномова Н.В., Балакшина Н.Г.* Клинико-диагностические критерии апоплексии яичников // Материалы I регионального научного форума «Мать и дитя». — Казань, 2007. — С. 272-273.

4. *Кулаков В.И., Гаспаров А.С., Косаченко А.Г.* Ургентная гинекология: новый взгляд // Журнал акушерства и женских болезней. — 2001. — Т. 50. N3. — С. 15-18.

5. *Панкова О.Ю., Евсеев А.А., Бреусенко В.Г.* и др. Диагностика и лечение апоплексии яичника // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1998. —№2. — С. 110-114.

6. *Савельева Г.М., Богинская Л.Н., Бреусенко В.Г., Штыров С.В.* Профилактика спаечного процесса после хирургического вмешательства у гинекологических больных // Акушерство и гинекология. — 1995. — №2. — С. 36 — 39.

7. *Саркисов С.Э., Карамышев В.К., Литвинцева Н.Г.* Малоинвазивные методы в неотложной гинекологии // Актуальные проблемы современной науки. — 2002. — №1. — С. 252-255

8. *Цвелев Ю.В., Беженарь В.Ф., Берлев И.В.* Ургентная гинекология. — СПб.: ФОЛИАНТ, 2004. — 382 с.

Информация об авторах: 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГИУВ, e-mail: cmn69@yandex.ru

Чертовских Михаил Николаевич — ассистент, к.м.н.

Кулинич Светлана Ивановна — заведующая кафедрой, д.м.н., профессор.

Чертовских Маргарита Михайловна — аспирант кафедры.

© ВЕРЛАН Н.В.,БАРАХОВСКАЯ Т.В., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С., ГУБИНА Л.П., ПЕНСИОНЕРОВА Г.А., СЕРГЕЕВА М.П., СТАНЕВИЧ Л.П. — 2010

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ТАНАКАНОМ У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Н.В. Верлан[1], Т.В. Бараховская[2], Л.С. Колесниченко[2], Л.П. Губина[2], Г.А. Пенсионерова[2], М.П. Сергеева[2], Л.П. Станевич[2]

([1]Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — проф., д.м.н. В.В. Шпрах, кафедра клинической фармакологии, зав. — доц., д.м.н. Н.В. Верлан; [2]Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н. Н.М. Козлова, кафедра химии, зав. — д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко)

Резюме. В проведенном клинико-фармакологическом исследовании показано влияние танакана на эндогенную антиоксидантную защиту у больных старших возрастных групп, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией средней степени тяжести. Предиктором фармакотерапевтического действия танакана у больных дисциркуляторной энцефалопатией является стабилизация функционирования глутатионтрансферазы в эритроцитах и увеличение активности глутатионредуктазы в эритроцитах и плазме крови.

Ключевые слова: фармакологическая коррекция, дисциркуляторная энцефалопатия, глутатион, антиоксиданты, танакан.

OXIDATIVE STRESS AND ITS CORRECTION WITH TANACANUM IN PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

N.V. Verlan[1], T.V. Barakhovskaya[2], L.S. Kolecnichenko[2], L.P. Gubina[2], G.A. Pensionerova[2], M.P. Sergeeva[2], L.P. Stanevich[2]

([1]Irkutsk Institute for Postgraduate Medical Education, [2]Irkutsk State Medical University)

Summary. Clinical and pharmacological investigation of Tanakan influence on the endogenic antioxidant protection in patients of older age groups suffering from discirculatory encephalopathy of average degree of severity has been performed. The predictor of pharmacotherapeutic correction of free radical processes by Tanakan is stabilization of glutathione transferase in erythrocytes and increase of glutathione reductase activity in erythrocytes and blood plasma.

Key words: pharmacological correction, discirculatory encephalopathy, glutathione, antioxidant, Tanakan.

Актуальность поиска методов повышения эффективности фармакотерапии церебральных сосудистых расстройств определяется их большой распространенностью, высокой летальностью и социально-экономической значимостью лечения тяжелых последствий данной патологии [1,4]. В формировании ишемического поражения головного мозга огромную роль играет сложный комплекс биохимических изменений с активизацией свободно-радикальных процессов (СРП) и дестабилизацией мембран нейронов. Защиту от СРП в первую очередь обеспечивают специальные антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза, каталаза, ферменты системы глутатиона [2,3]. Поддержка их функционирования возможна медикаментозным путем [5].

Целью настоящей работы явилось оптимизация фармакотерапии на основе возможностей фармакологической коррекции танаканом системы глутатиона при хронической церебральной ишемии (синоним — дисциркуляторная энцефалопатия) у пациентов старших возрастных групп.

Таблица 1

Влияние танакана на концентрацию глутатиона и активность ферментов глутатиона в эритроцитах и плазме у больных дисциркуляторной энцефалопатией

Показатель		Контрольная группа	Больные ДЭ до лечения	Больные ДЭ после лечения	%
Концентрация GSH в эритроцитах (ммоль/л)		2,57±0,19 (n=15)	2,14±0,07* (n=38)	2,11±0,09 (n=12)	2↓
Концентрация GSH в плазме (мкмоль/л)		20,30±2,53 (n=18)	27,10±2,59 (n=38)	36,17±4,61* (n=12)	33↑
Ферменты		Активность в нмоль/мин/ на 1 мг белка			
ГПО	эр-ты	17,42±1,92 (n=14)	22,34±1,08* (n=38)	17,89±0,76[a] (n=12)	20↓[a]
	плазма	2,18±0,24 (n=15)	1,89±0,07 (n=38)	1,50±0,21*[a] (n=12)	21↓[a]
ГТ	эр-ты	3,02±0,20 (n=13)	10,50±0,53*** (n=38)	4,91±0,46***[aaa] (n=12)	53↓[aaa]
	плазма	1,20±0,11 (n=13)	1,77±0,11** (n=38)	2,25±0,22***[a] (n=12)	27↑[a]
ГР	эр-ты	2,19±0,19 (n=17)	1,95±0,21 (n=38)	3,64±0,25***[aaa] (n=12)	87↑[aaa]
	плазма	0,34±0,02 (n=12)	0,34±0,013 (n=38)	0,45±0,02***[aaa] (n=12)	34↑[aaa]

Примечание: ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия; значимость различий с группой контроля: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; значимость различий между группами больных: [a] — $p < 0,05$; [aaa] — $p<0,001$; % — процент изменений между группами до и после лечения танаканом; ↑ — повышение показателя; ↓- понижение показателя.

Материалы и методы

Проведено обследование 50 человек, из них у 12 с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) средней степени тяжести в качестве средств фармакологической коррекции использовали танакан в таблетированном виде, в дозе 40 мг 3 раза в день до трех недель. У 38 пациентов с ДЭ фармакологическая коррекция не проводилась. Для проведения базисной терапии всем больным с ДЭ были назначены гипотензивные (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики) и гиполипидемические препараты. 21 человек входили в группу клинического сравнения без признаков ДЭ. Средний возраст пациентов составил 72,4±6,3 лет, возрастно-половой состав в группах имел однотипный характер. При выполнении клинического раздела работы анализировался анамнез заболевания, медицинская документация, подтверждающая ДЭ II степени тяжести.

Танакан® (Tanakan) — таблетки покрытые оболочкой (40 мг состава на 1 таблетку). Активное вещество: Гинкго двулопастного экстракт сухой стандартизованный (Egb761): 24% гетерозидов и 6% гинкголидов-билобалидов (*Ginkgo biloba*, семейство *Ginkgoaceae*) — 40,00 мг. Фармакологическое действие обусловлено влиянием, входящих в состав Танакана биологически активных веществ (флавоновых гликозидов, терпеновых веществ и гинкголидов) на процессы обмена в клетках, реологические свойства крови, вазомоторные реакции кровеносных сосудов [6]. Многочисленные экспериментальные исследования посвящены воздействию танакана на процессы перекисного окисления липидов, в которых были продемонстрированы антиоксидантные свойства [8].

Билобалид способен нормализовать процессы окислительного фосфорилирования, препятствовать снижению активности митохондриальной цитохромоксидазы и предохранять митохондрии от повреждений в условиях оксидантного стресса [9]. Основой положительного влияния танакана на структуры центральной нервной системы является нормализация функционирования ионных каналов, что предотвращает повреждение фосфолипидов мембран клеток и дает нейропротективный эффект [7].

Антиоксидантные свойства танакана оценивали по их влиянию на показатели системы глутатиона. Концентрацию восстановленного глутатиона определяли по методу M.E. Anderson с реактивом Элмана, активность ферментов метаболизма глутатиона — глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионредуктазы (ГР) стандартными спектрофотометрическими методами. Исследование изучаемых параметров проводили в эритроцитах и плазме крови больных.

Для статистической обработки полученных данных использовались современные пакеты прикладных математических программ. Значимость различий между сравниваемыми группами количественных признаков рассчитывалась по t-критерию Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов с ДЭ в сравнении с группой контроля отмечается снижение концентрации восстановленного глутатиона (GSH) в эритроцитах на 17%, в плазме значимых изменений не было; установлено повышение активности ГПО в эритроцитах на 28%, в то же время нами не выявлено существенных изменений показателя активности ГПО в плазме; активность ГТ в эритроцитах была повышена в 3 раза по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы, активация ГТ в плазме на 48%; значимых изменений ГР а эритроцитах и плазме не выявлено (табл. 1).

Использование танакана не сопровождалось значимыми изменениями концентрации GSH ни в эритроцитах, ни в плазме крови относительно показателей у больных ДЭ без лечения; снизилась активность ГПО на 20% в эритроцитах крови, в плазме на 21%; ГТ в эритроцитах крови понизилась на 53%, в плазме на 27%; повышение ГР в эритроцитах — на 87%, в плазме на 34%.

При сопоставлении результатов фармакотерапии танаканом со значениями показателей группы контроля отмечено повышение концентрация GSH на 78 % в плазме крови; незначимые отличия в параметрах активности ГПО в эритроцитах; в плазме — достоверное снижение на 31%; увеличение ГТ в эритроцитах крови на 63%, в плазме — на 88%; ГР повысилась на 66% в эритроцитах крови; в плазме — на 34 %.

Проведенный сравнительный анализ полученных изменений в системе глутатиона и сопоставление результатов с клинической эффективностью танакана показывают, что ферментная активация направлена на

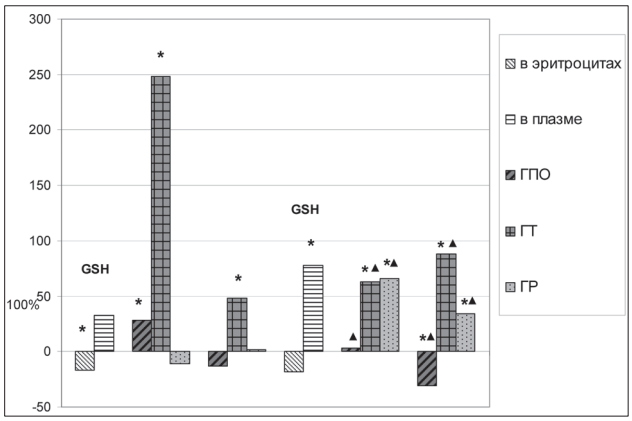

Рис. 1. Изменение концентрации глутатиона и активности ферментов метаболизма глутатиона при дисциркуляторной энцефалопатии до и после фармакологической коррекции танаканом относительно группы контроля в %

A — концентрация глутатиона (GSH) до лечения; B — активность ферментов в эритроцитах до лечения; C — активность ферментов в плазме до лечения; D — концентрация глутатиона (GSH) после лечения; E — активность ферментов в эритроцитах после лечения; F — активность ферментов в плазме после лечения; * — значимость различий с группой контроля; ▲ — значимость различий в группах до и после лечения

повышение состоятельности работы эндогенной антиоксидантной защиты (рис. 1).

Мощная активация ГТ в эритроцитах при ДЭ, скорее всего, связана с накоплением продуктов пероксидации и оксидативным стрессом на фоне гипоксии. Вполне закономерно, в этой связи, изолированное повышение глутатионпероксидазной активности в эритроцитах, которая может рассматриваться в качестве второй линии защиты. Кроме того, возможно участие глутатионтрансферазы в процессах инактивации токсических субстратов при ДЭ, что согласуется с параллельным повышением активности ГТ в плазме. Обращает внимание стабильность активности ГР как в эритроцитах, так и плазме у больных ДЭ при сравнении с контрольной группой.

Следует отметить, что отсутствие активации ГР при ДЭ наблюдалось на фоне снижения содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах, который как известно, выполняет многочисленные протективные функции. Это может оказывать неблагоприятное влияние на характер течения заболевания и способствовать его прогрессированию.

Установленное снижение глутатиона в эритроцитах у больных с ДЭ может косвенно отражать нарастающую потребность в нем при хронической церебральной ишемии на клеточном уровне или может быть связано с высокой активностью ГПО и ГТ, которые интенсивно используют GSH.

При фармакологической коррекции ДЭ танаканом в системе глутатиона произошли изменения в пяти из восьми параметров антиоксидантной защиты изучаемого комплекса. Из них один (ГПО эритроцитов) — нормализовался. Три показателя (ГТ плазмы, ГР эритроцитов и плазмы крови) — стали активнее и повысился уровень глутатиона в плазме. Все это можно расценить как результат индукции при фармакодинамическом воздействии танакана.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у больных ДЭ наблюдается выраженный дисбаланс в работе глутатиона и глутатионзависимых ферментов. При ДЭ уменьшается концентрация глутатиона и повышается активность глутатионпероксидазы в эритроцитах; возрастает функционирование глутатионтрансферазы в эритроцитах и плазме крови.

Повышение защитных возможностей за счет глутатионовой цитопротекции при использовании препаратов с антиоксидантными свойствами способствует не только процессам адаптации, но и метаболической защите нейронов, так как в механизмах развития и прогрессирования хронической церебральной ишемии важная роль отводится оксидативным нарушениям на фоне гипоксии,

Очевидно, что высокий уровень функционирования ГТ в эритроцитах и низкая активность ГР в эритроцитах и плазме крови могут выступать критерием обоснованности назначения танакана при ДЭ, а нормализация данных показателей — служить аргументом в пользу эффективности назначенной терапии, как с точки зрения воздействия на антиоксидантную активность системы глутатиона, так и с позиций оценки клинической эффективности при лечении хронической ишемии мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Волженин В.Е.* и др. Анализ факторов снижения мозгового кровотока при цереброваскулярных заболеваниях // Неврол. вестн. 2007. Т. XXXIX, вып. 1. С. 17-21.

2. *Кулинский В.И., Колесниченко Л.С.* Система глутатиона I. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биохимия. — 2009. — Т. 55, № 3. — С. 225-240.

3. *Кулинский В.И., Колесниченко Л.С.* Система глутатиона II. Другие ферменты, тиол- дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции // Биомед. химия. — 2009. — Т. 55, №4. — С. 365-379.

4. *Скворцова В.И.* Церебральная ишемия и нейропротекция // Качество жизни. Современные направления профилактики церебральной ишемии как фактор риска деменции // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Биология, клин. медицина. — 2008. — Т. 6, №1. — С. 102-107.

5. *Шпрах В.В.* и др. Нейропротекторная терапия при церебральной ишемии: монография — Иркутск: РИО ИГУВа, 2009. — 116 с.

6. *Яхно Н.Н.* и др. Танакан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование) // Журн. неврологии и психиатрии. — 2006. — №12. — С. 41-46.

7. *Chatterjee S.S., Kondratskaya E.L., Krishtal O.A.* Structure-activity studies with Ginkgo biloba extract constituents as receptor-gated chloride channel blockers and modulators // Pharmacopsych. — 2003. — Vol. 36, Suppl. 1. — S. 68-77.

8. *DeFeudis F.V.* A brief history of EGb761 and its therapeutic uses // Pharmacopsych. — 2003. — Vol. 36, Suppl. 1. — S. 2-7.

9. *Eckert A.*, et al. Effects of Egb 761 ginkgo biloba extract on mitochondrial function and oxidative stress // Pharmacopsych. — 2000. — Vol. 62. — P. 649-671.

Информация об авторах:

Верлан Надежда Вадимовна — доцент, д.м.н., заведующая кафедрой, e-mail: nadverlan@mail.ru

Бараховская Татьяна Васильевна — ассистент, к.м.н., e-mail: tvbar@bk.ru

Колесниченко Лариса Станиславовна — д.м.н.. профессор, заведующая кафедрой, e-mail: rolesnichenko@mail.ru

Губина Любовь Петровна — доцент, к.м.н.,

Пенсионерова Галина Александровн — старший преподаватель, к.х.н.,

Сергеева Мария Петровна — ассистент,

Станевич Любовь Михайловна — доцент, к.х.н.