

© ТЕПЛЫХ Т.Г., ДАТАШВИЛИ С.С., МАКАРЕНКО Т.А., ШИЛОВ С.Н.,
ЦХАЙ В. Б.

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГНОЙНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА.

Т.Г. Теплых, С.С. Даташвили, Т.А. Макаренко, С.Н. Шилов, В. Б. Цхай
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.

Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра
перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, зав. – д.м.н.,
проф. В.Б. Цхай; кафедра патологической физиологии, зав. – д.м.н., проф. С.Н.

Шилов.

***Резюме.** В статье рассматривается значимость оксида азота (NO) как эндотелиального фактора в развитии гнойного воспалительного процесса придатков матки. В работе приведены данные о продукции (NO), полученные при обследовании женщин с гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки, а также при моделированном воспалительном процессе у крыс. В эксперименте показано влияние неселективных ингибиторов NO – синтетазы (L-NMMA) на развитие воспалительного процесса.*

***Ключевые слова:** гнойные воспалительные заболевания придатков матки, оксид азота, моделирование воспалительного процесса, ингибиторы NO – синтетазы.*

Острые воспалительные заболевания придатков матки занимают ведущее место в структуре гинекологической патологии во всех странах мира. Отмечается повышение частоты воспалительных заболеваний придатков матки [7, 9, 11, 13], и в связи с недостаточной эффективностью традиционной консервативной терапии от 30% до 46% больных данной патологией подвергаются радикальным оперативным вмешательствам [4, 6, 8, 12].

В последние годы в связи с ростом числа воспалительных заболеваний все большее внимание уделяется поиску оптимальных путей решения проблем, связанных с воспалением. Актуальность этого направления определяется тенденцией к генерализации и хронизации воспалительных процессов, развитием серьезных патофизиологических и патоморфологических изменений в пораженных тканях, вовлечением в патологический процесс иммунной, нервной, эндокринной, репродуктивной и других систем организма [4, 9, 12]. Учитывая, что гнойные воспалительные заболевания придатков матки (ГВЗПМ) возникают у все более молодых женщин, особую актуальность приобретают вопросы рационального консервативного (органосохраняющего) лечения этих больных [6, 8, 9, 13].

В последнее десятилетие проводится большое количество исследований, направленных на выявление роли эндотелиальных факторов в генезе патологических процессов, как типовых, так и частных. Это связано с важностью основных функций эндотелия, направленных на регуляцию сосудистого тонуса, адгезии лимфоцитов и воспалительных реакций, поддержание баланса между тромбозом и фибринолизом, а также участие в процессах перекисного окисления липидов мембран. В ряду эндотелиальных факторов особое внимание уделяется NO [1, 2, 3, 10, 14].

Все это вызывает большой интерес к изучению роли NO в патогенезе воспалительных заболеваний придатков матки и, в частности, гнойных воспалительных заболеваний придатков матки.

Изучить роль продукции оксида азота в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки (ГВЗПМ).

Для достижения поставленной цели в ходе исследований решались следующие задачи:

- Создать биологическую модель воспаления органов малого таза на лабораторных животных.

- Получить сведения о концентрации NO и количестве лейкоцитов в периферической крови у лабораторных животных в норме и при воспалении придатков матки.
- Изучить динамику выработки NO у женщин в норме и при ГВЗПМ (при развитии заболевания и в процессе традиционного лечения).
- Исследовать уровень NO в периферической крови после курса лечения неселективным ингибитором NO – синтетазы.

Материалы и методы

Проведенное нами исследование состояло из двух частей: клинической и экспериментальной. Клиническая часть работы проведена на базе гинекологического хирургического отделения МУЗ ГKB №6 имени Н.С. Карповича. При этом нами исследовано содержание NO в периферической крови у 57 женщин: основную группу исследования составили 32 пациентки с ГВЗПМ (группа А). У 20 (62,5%) женщин основной группы настоящее заболевание явилось следствием обострения хронического аднексита и у 12 (37,5%) женщин имел место острый воспалительный процесс придатков матки. Контрольная группа (группа В) состояла из 25 здоровых женщин. Возраст обследуемых был от 16 до 49 лет, в среднем составил $27 \pm 1,9$ лет. Всем пациенткам основной группы по поводу осложненных форм ГВЗПМ проведено оперативное лечение.

При проведении экспериментальной части исследования в качестве биологической модели использовались крысы линии «Vistar». Для моделирования воспаления органов малого таза у крыс под ингаляционным наркозом производилась нижнесрединная лапаротомия с последующей инъекцией 0,3 мл суточной культуры *S. aureus* или 0,1 мл *N. gonorrhoeae* в оба рога матки. Микробные культуры получены от больных женщин с ГВЗПМ.

Исследование выполнялись на трех группах животных: первая группа была представлена с моделированным острым воспалением маточных рогов; вторая – с воспалением придатков животных, проходивших курс лечения N^G-

монометил-L-аргинином (L-NMMA, «Sigma», Санкт-Петербург), третья контрольная, которую составили интактные животные.

Для исследования концентрации NO в периферической крови у женщин и лабораторных животных использовали метод, основанный на измерении суммарной концентрации нитритов и нитратов в биологических жидкостях с помощью реактива Грисса.

Статистическая обработка полученных данных оценивалась с вычислением средних величин и ошибки средней ($M \pm m$), критерия Стьюдента (t) и показателя достоверности различия (p).

Результаты и обсуждение

Результаты экспериментального исследования показали статистически значимое увеличение концентрации NO у основной группы животных с воспалением придатков в 2,1 раза ($P < 0,01$) по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы. Так концентрация метаболитов оксида азота при воспалении возросла до $14,18 \pm 3,9$ мкМ/л. При этом в контрольной группе уровень NO составил $6,77 \pm 0,97$. (рис. №1).

Количество лейкоцитов при воспалении статистически значимо возросло в 3 раза по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$) и составило $21,98 \pm 8,45 \times 10^9$. Тогда как количество лейкоцитов у животных контрольной группы равнялось $6,48 \pm 1,75 \times 10^9$, что не превышало возрастную норму для крыс 3-х месячного возраста – $9,6 \pm 0,36 \times 10^9$. По результатам также установлено, что более высокие показатели концентрации NO наблюдались у животных с воспалением, перешедшим на подлежащую клетчатку и регионарную лимфоидную ткань (что было подтверждено гистологически). У животных с моделированным гнойным воспалением маточных рогов, прошедших курс инъекций L-NMMA, содержание NO и лейкоцитов в крови значимо уменьшилось и составило $1,67 \pm 1,05$ мкМ/л, лейкоцитов $11,19 \pm 1,45 \times 10^9$.

При изучении содержания NO в периферической крови у женщин нами выявлено, что у больных с ГВЗПМ его содержание при поступлении составило

36,18±5,46 мкМоль (от 22 до 49,7мкМоль), что имело достоверные отличия от женщин контрольной группы, у которых содержание NO в периферической крови равнялось 13,28±2,12мкМоль (от 4,2 до 23,5мкМоль). Повторное исследование NO у женщин основной группы при выписке (т.е. по окончании основного курса традиционной терапии) выявлено статистически достоверное его уменьшение (в 2 раза) по сравнению с первоначальными показателями и было в среднем 15,73±1,93мкМоль (от 2,5 до 27мкМоль). (рис. 2).

Кроме того, нами проанализированы показатели NO у 14 (43,75%) пациенток группы А, у которых течение ГВЗПМ осложнилось гнойным пельвиоперитонитом. Проведено их сравнение с показателями больных ГВЗПМ без пельвиоперитонита – у 18 (56,25%) (рис. 3).

При этом у женщин с гнойным пельвиоперитонитом показатели NO в периферической крови были достоверно выше, что соответствует экспериментальным данным, полученным на лабораторных животных.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что при развитии ГВЗПМ наблюдается значительное повышение содержания NO в периферической крови (как в клинике, так и в эксперименте). Более того, при осложненном течении воспалительного процесса (т.е. при распространении воспаления на клетчатку или брюшину малого таза) нами зарегистрированы наиболее высокие значения содержания NO и лейкоцитов периферической крови. В то же время, на фоне лечения ГВЗПМ с помощью ингибитора NO-синтетазы (L-NMMA) отмечено достоверное снижение показателей как NO, так и количества лейкоцитов, что может свидетельствовать об уменьшении выраженности воспалительного процесса, что было подтверждено гистологически. Причем к моменту окончания терапии значения NO у женщин основной группы исследования снижались и достоверно не отличались от таковых у женщин контрольной группы.

Исходя из полученных данных, NO можно косвенно считать показателем тяжести патологического двоспалительного процесса, а также дополнительного

прогностического критерия. Данные исследования показывают, что NO имеет определенное значение в патогенезе ГВЗПМ. Дальнейшие исследования роли NO в патогенезе ГВЗПМ, возможно, позволят разработать и внедрить новые комбинированные консервативные (органосохраняющие) методы лечения данной категории больных при помощи препаратов ингибиторов синтеза NO Ng-нитро-L-аргинин-метил-эфир (L-NAME), Ng-монометрил-L-аргинин (L-NMMA).

ROLE OF NO IN PATHOGENESIS OF PYOINFLAMMATORY DISEASES OF SMALL PELVIS ORGANS

T.G. Teplyh, S. S. Datashvili, T.A. Makarenko, S.N. Shilov, V.B. Tshaj

Krasnoyarsk state medical university named in honor of V.F. Vojno-Yasenetskij

Significance of NO as endothelial factor in the development of purulent inflammatory process of uterine appendages is available in the article. Data about production NO (general and experimental groups) are given.

Литература

1. Брюне Б., К. Сандау А., фон Кнетен Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антогонические сигнальные пути // Биохимия. – 1998. – Вып.7. – С. 966-975.
2. Виноградов Н. А. Антимикробные свойства окиси азота и регуляция ее биосинтеза в макроорганизме // Антиб. и химиотерапия – 1998. – №2. – С. 24-29.
3. Голиков П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний.– М. – 2003. – 162 с.
4. Долгушина В.Ф. Диагностика, лечение воспалительных заболеваний нижнего отдела половых органов, прогнозирование и профилактика их осложнений у беременных: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Харьков, 2000. – 62 с.
5. Зуев В.М. Некоторые вопросы патогенеза, диагностики и комплексной терапии женщин с воспалительными процессами и доброкачественными

новообразованиями органов репродуктивной системы.: автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. – М, 1998. – 58 с.

6. Казачкова Э.А. Патогенез, клинко-морфологическая характеристика и лечение воспалительных заболеваний матки и придатков.: автореф дисс. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2000. – 54 с.
7. Краснопольский В.И., Буянов С.Н., Щукина Н.А. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. – М., Мед. пресс, 1999. – 247 с.
8. Кулаков В. И., Гаспаров А. С., Косаченко А. Г. Современная концепция оказания помощи больным с острыми гинекологическими заболеваниями // Акуш. и гинекол. – 2006. – №2. – С. 45-48.
9. Савельева Г.М., Антонов В. Новые подходы в диагностике и лечении воспалительных заболеваний придатков матки // Вестн. РАМН. – 1997. – № 2. – С. 12-16.
10. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1995. – 304 с.
11. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. – М.: Медицина, 1996. – 283 с.
12. Сухих Г. Т., Ванько Л. В. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы // Акуш. и гинекология – 2006. – Прилож. – С. 17-24.
13. Paik C. K., Waetjen L. E., Xing G. Hospitalizations for pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess // Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 107, №3. – P. 611–616.
14. Sener G., Cetinel S., Erkanli G. Octreotide ameliorates sepsis-induced pelvic inflammation in female rats by a neutrophil-dependent mechanism // Peptides – 2005. – Vol. 26, №3. – P. 493-499.
15. Wiesenfeld H. C., Hillier S. L., Krohn M. A. Lower Genital Tract Infection and Endometritis: Insight Into Subclinical Pelvic Inflammatory Disease // Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 100, №3. – P. 456–463.

Таблица 1

Концентрация метаболитов оксида азота (в мкМоль/л) в сыворотке крови у крыс с моделированным гнойным воспалением маточных рогов, группы сравнения и крыс, прошедших курс инъекций L-NMMA ($M \pm m$)

Параметры	Показатели оксида азота в исследуемых группах		
	Контрольная (n* – 15)	С моделированным гнойным воспалением (n – 13)	С гнойным воспалением маточных рогов, прошедшая курс инъекций L- NMMA(n* – 16)
Концентрация метаболитов оксида азота	6,77 $\pm$ 0,97	14,18 $\pm$ 3,9**	1,67 $\pm$ 1,05**

Примечание: * – количество животных; ** – достоверность различий показателей до и после лечения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Концентрация метаболитов оксида азота (в мкМоль/л) в сыворотке крови у женщин с гнойным воспалительным процессом придатков матки
($M \pm m$)

Параметр	Показатели оксида азота в исследуемых группах на разных этапах лечения		
	Контрольная (n* – 25)	Показатели при поступлении (n – 32)	При выписке (n – 32)
Концентрация метаболитов оксида азота	13,28 ± 2,12	36,18 ± 5,46**	15,73 ± 1,93**

*Примечание: * – количество женщин; ** – достоверность различий показателей до и после традиционного лечения ($p < 0,05$).*

Таблица 3

Концентрация метаболитов оксида азота (в мкМоль/л) в сыворотке крови у женщин с гнойным воспалительным процессом придатков матк без и осложненным пельвиоперитонитом ($M \pm m$)

Параметр	Показатели оксида азота в исследуемых группах		
	Контрольная (n* – 25)	Осложненные с пельвиоперитонитом (n – 14)	Без пельвиоперитонита (n – 18)
Концентрация метаболитов оксида азота	$13,28 \pm 2,12$	$44,28 \pm 2,64^{**}$	$32,43 \pm 4,06^{**}$

Примечание: * – количество женщин; ** – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).