

## ВПЛИВ ПОЛІОКСИДОНІУ НА ЗМІНИ МЕТАБОЛІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ЧОЛОВІКІВ З МАЛОСИМПТОМНИМИ ФОРМАМИ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ УРОГЕНІТАЛЬНОГО ТРАКТУ УСКЛАДНЕНОГО БЕЗПЛІДДЯМ

І.В. Лоскутова, С.Ю. Ціпоренко

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»*

### Вступ

У теперішній час відмічається суттєве зростання хронічної патології органів уrogenітальної системи, яка обумовлена поєднаною бактеріально-вірусною інфекцією, причому така патологія реєструється частіше у чоловіків, ніж у жінок. Дана проблема стосується всіх чоловіків молодого віку, що пов'язано з впливом екологічно шкідливих чинників довкілля, чисельними статевими контактами з партнерами, які інфіковані хламідіями, мікоплазмами, уреapлазмами та вірусами герпетичної групи. Запалення уrogenітального тракту, яке викликане інфекційними агентами, що передаються статевим шляхом, може зменшувати якість життя, працездатність. Клінічний досвід показує, що у теперішній час переважають латентні та персистуючі форми перебігу уrogenітальних інфекцій, що суттєво ускладнює їх своєчасну діагностику. Зацікавленість репродуктивним здоров'ям викликана появою багато чисельних повідомлень про зниження кількісних та якісних характеристик сперми та збільшення випадків патології чоловічої статевої сфери наприкінці ХХ - початку ХХІ сторіч [1,7]. Активація білих кров'яних клітин сперми під час запалення генітального тракту чи клітинна реакція на мікробні антигени є тригерним фактором у вивільненні протеолітичних ензимів, цитокінів, та реактивних кисневих сполук (РКС). Негативна асоціація між надмірною продукцією РКС та чоловічою фертильністю продемонстрована в ряді досліджень [8,10,11,12,15].

Під час перебігу інфекційного процесу, збільшена продукція РКС ймовірно спричинена додатково рекрутованими лейкоцитами, які приймають участь у цій реакції та можуть порушувати баланс прооксидантних та антиоксидантних факторів [12,16]. Запальний процес причиняє в основному акумуляцію та активацію лейкоцитів, пере-

важно фагоцитів. Супутній з початком фагоцитозу метаболізм кисню в лейкоцитах прискорюється, що веде до продукції та вивільненню великої кількості супероксид аніонів ( $O_2^-$ ) та пероксид водню ( $H_2O_2$ ) [9]. Водночас, відбувається активація відповідних рецепторів та шляхів сигнальної трансдукції, що супроводжується виходом біологічно активних речовин, таких як прозапальні цитокіни. Секретовані прозапальні цитокіни є наступними медіаторами у відповіді господаря на інфекцію, а вони, в свою чергу, модулюють активацію прооксидантної та антиоксидантної систем [13]. Коли кількість РКС перевищує потенціал антиоксидантного захисту, починається переоксидантне пошкодження сперматозоїдів. Вважається, що низький загальний антиоксидантний об'єм (ЗАО) семінальної плазми є необхідним для підтримки якості сперми. Дослідження підтверджують, що наслідки оксидантного стресу на сперму тривалий час зберігаються навіть після ерадикації інфекційного агенту, і в подальшому погіршують стан сперми. Оксидантний дисбаланс є, навіть, більш інтенсивний у чоловіків, які були безплідними до початку запалення [14].

У хворих чоловіків з наявністю хронічних інфекційних процесів в уrogenітальному тракті відмічається закономірне збільшення концентрації продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ): проміжний – діє новий кон'югат (ДК) та кінцевий – малоновий діальдегід (МДА) у сироватці крові, що ймовірно спричинено також додатковим надходженням лейкоцитів у вогнище запалення, які приймають участь у цій реакції та можуть при цьому порушувати баланс в організмі прооксидантних та антиоксидантних факторів. За даними сучасної літератури, у гіпофертильних та безплідних чоловіків спостерігався закономірно високий рівень проміжних (ДК) та кінцевого (МДА) метаболітів ПОЛ у спермі, водночас антиоксидантна активність плазми сім'яної рідини була суттєво знижена [11]. Було також доведено, що прояви оксидантного стресу тривалий час зберігаються навіть після ерадикації інфекційного агенту, який викликав запалення, тому в подальшому тривало не покращується стан сперми [6,11]. Інтраклітинний контроль за вмістом вільних радикалів забезпечують ферментативна система інактивації активних форм кисню - супероксиддисмутаза (СОД) та каталаза (КТ). Однак, до теперішнього часу недостатньо вивчена роль змін показників ПОЛ та активність ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у хворих з малосимптомними формами хронічного запалення уrogenітального тракту (ХЗУТ) у інфертильних чоловіків.

Комплексна медикаментозна протизапальна терапія при малосимптомних уrogenітальних запальних процесах не завжди забез-

печує стійкого терапевтичного ефекту, оскільки її результати залежать від біологічних властивостей збудників, стану системи імунітету, природної резистентності пацієнта та стану антиоксиданційної системи. Виходячи з цього, в сучасних умовах велика увага надається вивченню ефективності препаратів в лікуванні та медичній реабілітації хворих з хронічною урогенітальною патологією [6]. Нашу увагу привернув сучасний імуноактивний препарат поліоксидоній (ПО) у комплексному лікуванні пацієнтів з безсимптомними формами хронічної урогенітальної інфекції, ускладненої безпліддям.

ПО – імуномодулюючий препарат, одержаний синтетичним шляхом, є сополімером N-окси-1,4-етилєн-піперазина і (N-карбоксіетил)-1,4-етилєнпіперазиній броміду з молекулярною масою 100 КД, та являє собою ліофілізовану пористу масу з жовтуватим відтінком, добре розчинну у воді, ізотонічному розчині натрію хлориду, новокаїні. Основна фармакологічна дія ПО полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів, посиленні процесів антигілотворення і продукції цитокінів. Поряд з імуномодулюючою дією, ПО володіє вираженою детоксикаційною активністю, яка визначається структурою і високомолекулярною природою препарату. ПО підвищує стійкість мембран клітин до цитотоксичної дії лікарських препаратів і хімічних речовин, знижує їх токсичність. Препарат добре переноситься хворими, не володіє місцевоподразнюючою дією, не надає побічних ефектів, не володіє мітогенною, поліклональною активністю, антигенними властивостями, не надає алергізуючої, мутагенної, тератогенної і канцерогенної дії [3]. Поліоксидоній дозволений до клінічного використання в Україні Наказом МОЗ України № 655 від 06.08.2010 р. (реєстраційне посвідчення UA/3344/01/01).

#### Матеріали і методи дослідження

Під нашим наглядом знаходилося 86 хворих на малосимптомні форми хронічного запалення урогенітального тракту (ХЗУТ), ускладненого безпліддям, віком від 20 до 40 років. Всіх обстежених було розподілено на дві групи: перша (42 осіб) – отримувала в комплексному лікуванні додатково поліоксидоній ректально по одній свічці (6 мг) на ніч упродовж трьох днів поспіль, а потім по одній свічці (6 мг) через день (на курс – 15 свічок) і друга (44 особи) – загальноприйняте лікування. Тривалість безпліддя у хворих становила 3-6 років.

Метод полімеразноланцюгової реакції (ПЛР) використовували для виявлення у сім'яній плазмі *Chlamidia trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *V. herpes*. Крім загальноприйнятих клінічних і лабораторних (клінічний аналіз крові та сечі) досліджень, у всіх хворих,

що знаходилися під спостереженням, додатково вивчали біохімічні показники, які характеризували активність ПОЛ, а саме – ДК та МДА спектрофотометрично [2]. Вивчали також перекисну резистентність еритроцитів за показником їхнього перекисного гемолізу (ПГЕ). Для аналізу стану системи антиоксидантного захисту (АОЗ) була вивчена активність її ферментів – КТ [4] і СОД [5] спектрофотометрично. Обчислювали інтегративний індекс Ф як співвідношення (СОД\*КТ)/МДА, який характеризує співвідношення прооксидантних та антиоксидантних властивостей крові [5].

Отриманий цифровий матеріал оброблявся статистично із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм (Statistica), розрахованих на обробку медичної інформації.

#### Отримані результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень встановлено, що у більшості обстежених чоловіків з малосимптомними формами ХЗУТ ускладненого безпліддям відмічена активація пер оксидації ліпідів біомембран, що супроводжувалося підвищенням концентрації основних метаболітів ПОЛ – проміжних (ДК) і кінцевого (МДА) у сироватці крові. Кратність збільшення ДК при малосимптомних формах ХЗУТ коливалася від 1,22 до 1,44 раза ( $P < 0,05$ ). Встановлено, що при малосимптомних формах ХЗУТ у інфертильних чоловіків концентрація МДА була вірогідно вище від норми. Кратність зростання МДА у порівнянні з нормою ( $3,6 \pm 0,2$  ммоль/л) складала в середньому 2,24 раза ( $P < 0,01$ ), й дорівнювала  $7,9 \pm 0,5$  ммоль/л. Для вивчення впливу процесів пероксидації ліпідів на стан еритроцитарних біомембран нами проаналізовано вираженість ступеня перекисної резистентності еритроцитів (ПРЕ) за показником перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ). У обстежених хворих показник ПГЕ перевищував норму в 2,05 раза ( $6,4 \pm 0,6\%$ ;  $P < 0,01$ ).

Таким чином, у чоловіків хворих на малосимптомні форми ХЗУТ відмічається зростання рівня метаболітів ПОЛ, а саме ДК і МДА, що вказує на активацію процесів пероксидації ліпідів.

При вивченні стану системи АОЗ було виявлено, що активність КТ знижувалася до  $268 \pm 8$  МО мг/Нб (при нормі  $356 \pm 9$  МО мг/Нб), що було в 1,3 раза нижче норми ( $P < 0,05$ ).

Активність СОД у хворих з малосимптомними формами ХЗУТ була переважно зниженою. При цьому даний показник у пацієнтів складав у середньому  $18,4 \pm 0,8$  МО/мг Нб (при нормі  $28,2 \pm 0,8$  МО/мг Нб), тобто кратність різниці була 1,47 раза;  $P < 0,01$ .

При аналізі значення інтегрального індексу Ф, який суммарно відбиває про- та антиоксидантний потенціал крові, виявлено, що незважаючи на різний ступінь змін активності ферментів системи АОЗ, в обстежених з малосимптомними формами ХЗУТ мав чітко виражену тенденцію до зниження (при нормі  $3217 \pm 15$ ;  $P < 0,01$ ) в 5 разів ( $P < 0,001$ ), що свідчить про дисбаланс показників ПОЛ/АОЗ.

Для вивчення ефективності і ПО на продукти ПОЛ та ферменти АОЗ шляхом впливу цього препарату на про- та протизапальні цитокіни, які, як відомо, модулюють активацію про- та антиоксиданційної систем, ми назначали його ректально, група контролю отримувала традиційне лікування. Після проведенного лікування обстеження обох груп хворих встановило зниження продуктів ПОЛ та збільшення ферментів АОЗ крові в пацієнтів, які отримували ПО. У групі контролю ці показники мали лише тенденцію до нормалізації й достовірно відрізнялися від нормативних (таблиця).

Таблиця

Вплив поліоксидонію на продукти ПОЛ та ферменти АОЗ

Показники	Норма	До лікування	Після лікування		P
			I група	II група	
ДК, ммоль/л	$6,25 \pm 0,12$	$9,1 \pm 0,7^*$	$6,74 \pm 0,24$	$8,46 \pm 0,32^*$	$< 0,01$
МДА, ммоль/л	$3,6 \pm 0,2$	$7,9 \pm 0,5^{**}$	$3,8 \pm 0,14$	$6,6 \pm 0,8^*$	$< 0,01$
ПГЕ, %	$3,1 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,6^{**}$	$3,6 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,3^*$	$< 0,01$
КТ, МО/мг Нб	$356 \pm 15$	$268 \pm 8^*$	$366 \pm 4$	$287 \pm 8^*$	$< 0,01$
СОД, МО/мг Нб	$28,2 \pm 1,2$	$18,4 \pm 0,8^{**}$	$26,6 \pm 1,2$	$22,4 \pm 1,6^*$	$< 0,05$
Ф	$3217 \pm 15$	$639 \pm 5^{***}$	$2580 \pm 138$	$1040 \pm 58^{***}$	$< 0,001$

**Примітка:** достовірність різниці показників в групі до і після лікування при значеннях P: \* -  $< 0,05$ , \*\* -  $< 0,01$ , \*\*\* -  $< 0,001$ ; P - достовірність різниці між показником I та II групи після лікування.

Як видно з таблиці показники ПОЛ та ферменти АОЗ крові після проведенного лікування у групі, яка отримувала ПО вірогідно не відрізнялися від норми на противагу від групи хворих, які не отримували цей препарат. Таким чином, ПО активуючи фагоцитарні механізми імунної реактивності – як з боку нейтрофілів, так і макрофагальної моноцитарної ланки імунної відповіді, наслідком чого є посилення продукції факторів природної антиінфекційної резистентності, оптимізація синтезу прозапальних та протизапальних ЦК, опосередковано нормалізують стан оксиданційних систем.

## Висновки

1. У хворих з малосимптомними формами ХЗУТ, ускладненого безпліддям спостерігається активація пероксидації ліпідів, проявом чого є підвищення вмісту у крові продуктів ПОЛ – МДА і ДК, а також збільшення ПГЕ. Поряд з цим у більшості обстежених хворих відмічається зниження антиоксидантного потенціалу крові, про що свідчить зменшення активності СОД та пригнічення інтегрального індексу Ф.

2. Призначення поліоксидонію у комплексному лікуванні хворих з малосимптомними ХЗУТ, ускладненого безпліддям призводить до нормалізації діяльності про- та антиоксидантної систем.

## Література

1. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века / В.Л. Быков // Пробл. репрод. - 2000. - № 1. - С. 6-13.
2. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаборат. дело. - 1983. - № 3. - С. 33-36.
3. Кузнецова Л.В. Полиоксидоний – иммуномодулирующий препарат нового поколения / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Е.В. Высочин // Український медичний альманах. - 2007. - Т. 10, № 2. - С. 195-201.
4. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаборат. дело. - 1988. - № 1. - С. 16-18.
5. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрэнгер // Лаборат. дело. - 1991. - № 10. - С. 9-13.
6. Юришин В.В. Эскреторновоспалительная форма мужского бесплодия (диагностика, лечение, реабилитация) / В.В. Юришин // Клиническая медицина. - 2005. - № 12. - С. 68-70.
7. Comhaire F. Declining sperm quality in European men / F. Comhaire, K. Van Waeleghem, N. De Clercq // Andrologia. - 1996. - Vol. 28. - P. 300-301.
8. Griveau J.F. Reactive oxygen species, lipid peroxidation, and enzymatic defence systems in human spermatozoa / J.F. Griveau, E. Dumont, P. Renard // J. Reprod. Fert. - 1995. - Vol. 103. - P. 17-26.
9. Kovalski N. Reactive oxygen species generated by human neutrophils inhibit sperm motility: protective effect of seminal plasma and scavengers / N. Kovalski, E. de Lamirande, C. Gagnon // Fert. Steril. - 1992. - Vol. 58. - P. 809-816.
10. Kurpisz M. Seminal plasma can be a predictive factor for male infertility / M. Kurpisz, R. Miesel, D. Sanocka, P. Jedrzejczak // Hum. Reprod. - 1996. - Vol. 11. - P. 1223-1226.
11. Lamirande de E. Reactive oxygen species and human spermatozoa. I. Effects on the motility of intact spermatozoa and sperm axonemes / E. de Lamirande, C. Gagnon // J. Androl. - 1992. - Vol. 16. - P. 21-25.

12. Ochsendorf F.R. *Infections in the male genital tract and reactive oxygen species* / F.R. Ochsendorf // *Hum. Reprod. Update*. - 1999. - Vol. 5. - P. 399–420.

13. *Oxidative stress and interleukins in seminal plasma during leukocytospermia* / M. Rajasekaran, W.J. Hellstrom, R.K. Naz, S.C. Sikka // *Fertil. Steril.* - 1995. - Vol. 64. - P. 166–171.

14. *Sanocka D. Male genital tract infection: an influence of leukocytes and bacteria on semen* / D. Sanocka, M. Fraczek, P. Jedrzejczak [e.a.] // *J. Reprod. Immunol.* - 2004. - Vol. 62(1-2). - P. 111-124.

15. *Sanocka D. Oxidative stress and male infertility* / D. Sanocka, R. Miesel, P. Jedrzejczak, M. Kurpisz // *J. Androl.* - 1996. - Vol. 17. - P. 449–454.

16. *Wang A. Generation of reactive oxygen species by leukocytes and sperm following exposure to urogenital tract infection* / A. Wang, L. Fanning, D.J. Anderson, K.R. Loughlin // *Arch. Androl.* - 1997. - Vol. 39. - P. 11–17.

#### Резюме

**Лоскутова І.В., Ціпоренко С.Ю.** Вплив поліоксидонію на зміни метаболічного гомеостазу у чоловіків з малосимптомними формами хронічного запалення урогенітального тракту ускладненого безпліддям.

Проведено дослідження продуктів перекисного окислення ліпідів та ферментів антиоксидантного захисту крові у чоловіків з малосимптомними формами хронічного запалення урогенітального тракту ускладненого безпліддям. Показано позитивний вплив поліоксидонію на процеси відновлення активності оксидативних систем.

**Ключові слова:** чоловіче безпліддя, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист, поліоксидоній.

#### Резюме

**Лоскутова И.В., Ципоренко С.Ю.** Влияние полиоксидония на изменения метаболического гомеостаза у мужчин с малосимптомными формами хронического воспаления уrogenитального тракта осложнённого бесплодием.

Проведено исследование продуктов перекисного окисления липидов и ферментов антиоксидантной защиты крови у мужчин с малосимптомными формами хронического воспаления уrogenитального тракта осложнённого бесплодием. Показано положительное влияние полиоксидония на процессы восстановления активности оксидативных систем.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита

#### Summary

**Loskutova I.V., Tsiporenko S.Yu.** *Influence of Polyoxidonium on the changes of metabolic homeostasis of men with the oligosymptomatic forms of the chronic urogenital infection complicated by sterility.*

A study of products of lipid peroxidation and enzymes of antioxidant defence of blood is undertaken for men with the oligosymptomatic forms of the chronic urogenital infection complicated by sterility. Positive influence of Polyoxidonium is shown on the processes of renewal of activity of the oxidative systems.

**Key words:** male infertility, lipid peroxidation, antioxidant protection, Polyoxidonium.

*Рецензент: д.мед.н. А.І. Курченко*

УДК 617.741+615.3:591.484+591.147.7.083

## ВЛИЯНИЕ БИОФЛАВОНОИДА РУТОЗИД НА ЭНЗИМАТИЧЕСКУЮ АНТИОКСИДАНТНУЮ СИСТЕМУ ХРУСТАЛИКА И ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ДИАБЕТОМ

**К.П. Павлюченко, С.Ю. Могилевский, Е.А. Гудзенко**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

### Введение

Одной из ведущих причин снижения зрения у больных сахарным диабетом является патология хрусталика – диабетическая катаракта [3]. В патогенезе данного заболевания долгое время ведущим механизмом рассматривалось только нарушение полиольного пути окисления глюкозы и, как следствие, накопление сорбитола в хрусталике и повреждение его осмотических свойств [2, 18, 21]. В настоящее время высказывается также предположение о роли оксидативного стресса в патогенезе диабетической катаракты на основании новых данных, показывающих роль нарушений физиологического равновесия между степенью развития оксидативного стресса и активностью антиоксидантной системы хрусталика в патогенезе диабетической катаракты [8, 9, 11, 22, 24]. В ряде исследований получены, в частности, данные о снижении уровня эндогенных антиоксидантов в организме больных с диабетической катарактой. Одним из ключевых ферментов эндогенной системы гашения свободно-радикальной формы кислорода является супероксиддисмутаза [17, 23]. Супероксиддисмутаза, являясь ферментом-антиоксидантом, принимает участие в регуляции окислительных процессов, при этом осуществляет детоксикацию супероксидного анион-радикала кислорода. Снижение активности этого фермента является одной из основных причин развития различных патологических процессов. Следует также отметить, что в медицинской практике супероксиддисмутазу используют в качестве радиопротектора и антимуtagenного фактора, оказывающего противосудорожное действие [1, 13, 14, 19].

В ряде исследований было выявлено, что у больных с диабетическими осложнениями, включая катаракту, значительно нарушена функция ферментов антиоксидантной системы [7, 12, 15, 25].