

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА ЛЕЙКОЦИТАРНУЮ ИНФИЛЬТРАЦИЮ ЭНДОМЕТРИЯ И ЛИПИДНУЮ ПЕРОКСИДАЦИЮ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МАТКИ И ПРИДАТКОВ

И. А. Волчегорский¹, Е. В. Правдин², Т. В. Узлова²

Проведено краткосрочное, проспективное, плацебо-контролируемое, простое “слепое”, рандомизированное исследование влияния производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина, мексидола), включенных в схему лечения обострений хронических воспалительных заболеваний матки и придатков, на динамику лейкоцитарной инфильтрации эндометрия в сопоставлении с изменениями содержания продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови больных. Установлено, что двухнедельное применение эмоксипина (разовая доза 150 мг), реамберина (разовая доза 400 мг) и мексидола (разовая доза 300 мг) способствует снижению лейкоцитарной инфильтрации эндометрия и неоднозначно влияет на состояние системы “перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита” в сыворотке крови больных. Эмоксипин снижает выраженность лейкоцитарной инфильтрации эндометрия, но не изменяет состояние системы “перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита”. Реамберин уступает эмоксипину по выраженности снижения лейкоцитарной инфильтрации эндометрия и уменьшает концентрацию антиоксидантного белка церулоплазмينا. Мексидол, одновременно являющийся производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, превосходит реамберин по снижению лейкоцитарной инфильтрации эндометрия, повышает концентрацию компонентов антиоксидантной защиты крови (α -токоферол, церулоплазмин) и уменьшает уровень первичных изопронанолрастворимых продуктов перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: производные 3-оксипиридина и янтарной кислоты; обострения хронических воспалительных заболеваний матки и придатков; лейкоцитарная инфильтрация эндометрия; перекисное окисление липидов; антиоксидантная защита

ВВЕДЕНИЕ

Хронические воспалительные заболевания матки и придатков (ХВЗМП) относятся к числу наиболее распространенных форм генитальной патологии женщин и нередко характеризуются тяжелым течением обострений с развитием многочисленных осложнений [14]. Неблагоприятное протекание обострений ХВЗМП обусловлено эскалацией локального экссудативно-деструктивного процесса с тенденцией к его генерализации вплоть до развития гнойного перитонита и даже абдоминального сепсиса. Подобные состояния нередко сопровождаются оксидативным стрессом, приводящим к накоплению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови [13]. Высокий биодеструктивный потенциал продуктов ПОЛ и их хемоаттрактантная

активность в отношении нейтрофильных гранулоцитов (НГ) свидетельствуют о важной роли перекисленных липидов в развитии вторичной альтерации и поддержании лейкоцитарной инфильтрации в очаге воспаления [13]. Это обосновывает целесообразность дополнения схем комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний лекарственными средствами (ЛС), обладающими антиоксидантной активностью. К числу таких ЛС относится мексидол, характеризующийся выраженным антиоксидантным действием и высокой терапевтической эффективностью при включении в схемы лечения перитонита [2]. Известная общность патогенетических механизмов воспалительных заболеваний позволяет предположить, что мексидол в лечении обострений ХВЗМП может оказаться не менее эффективным, чем при остром интраабдоминальном воспалении. Мексидол по химической структуре одновременно является производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты. Данное обстоятельство позволяет предположить, что изолированное производное 3-оксипиридина (эмоксипин) и янтарной кислоты (реамберин), также как мексидол, обладаю-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. И. А. Волчегорский) ГБОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64.

² Отделение гинекологии (зав. акушерско-гинекологической службой — проф. Т. В. Узлова) клиники Челябинской государственной медицинской академии.

щие ПОЛ-модулирующим действием [8], могут оказаться эффективными средствами коррекции инфекционно-воспалительного процесса генитальной локализации. Работа посвящена сравнительному анализу влияния эмоксипина, реамберина и мексидола на лейкоцитарную инфильтрацию эндометрия и содержание продуктов ПОЛ в крови женщин с обострением ХВЗМП.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено краткосрочное, проспективное, плацебо-контролируемое, простое “слепое”, рандомизированное исследование влияния эмоксипина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида), реамберина (N-(1-дезоксид-Д-глюцитол-1-ил)-N-метиламмония натрия сукцината) и мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината) на лейкоцитарную инфильтрацию эндометрия в сопоставлении с изменениями содержания продуктов ПОЛ в сыворотке крови женщин с обострением ХВЗМП. Организация исследования основывалась на положениях Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра (Сеул, Корея, 2008 г.) с учетом пояснительных записок к параграфам 29 (Вашингтон, 2002 г.) и 30 (Токио, 2004 г.). На основании письмен-

ного информированного согласия для исследования было отобрано 124 женщины репродуктивного возраста (17 – 45 лет), экстренно поступивших в гинекологическое отделение клиники Челябинской государственной медицинской академии с диагнозом — обострение хронического эндометрита (N71 по МКБ-10), сальпингоофорита (N70 по МКБ-10). Критериями исключения являлись: наличие осложненной формы ХВЗМП; сахарного диабета; онкологических и психических заболеваний, нефрологических заболеваний с хронической почечной недостаточностью II – IV стадий, нарушенный ритм сердца, расстройств коронарного и церебрального кровотока, алкоголизма; туберкулеза, сифилиса, гонореи, трихомониаза и острых воспалительных процессов экстрагенитальной локализации.

Все больные получали двухэтапное стандартное базисное лечение обострения ХВЗМП в условиях стационара. Каждый из этапов длился 7 дней. Антибактериальная терапия первого этапа включала применение цефалоспоринов III поколения (цефотаксим либо цефтриаксон) и амикацина. Выбор этиотропной терапии второго этапа зависел от чувствительности микробного патогена к антибактериальным средствам. По результатам бактериологического обследования больным назначали доксицилин, либо джозамицин, либо

Таблица 1. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику гнойного расплавления, лейкоцитарной инфильтрации и репаративного фиброобразования эндометрия при обострении хронических воспалительных заболеваний матки и придатков ($M \pm m$)

Показатель	Активная плацебо-терапия (n = 30)		Эмоксипин (n = 30)		Реамберин (n = 29)		Мексидол (n = 30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Некроз (количество участков гнойного расплавления на 1 мм ²)	7,27 ± 0,49	0*	6,53 ± 0,48	0	6,64 ± 0,56	0	6,50 ± 0,47	0
<i>Лейкоцитарная инфильтрация эндометрия (число клеток на 1 мм² среза)</i>								
Нейтрофильные гранулоциты	126,0 ± 3,3	26,5 ± 1,20*	124,7 ± 2,9	18,8 ± 0,75**	119,0 ± 2,6	21,6 ± 0,71**	124,0 ± 2,6	17,3 ± 0,57**
Макрофаги	217,5 ± 6,3	185,5 ± 2,4*	207,2 ± 8,5	164,0 ± 3,5**	218,1 ± 8,9	170,2 ± 4,1**	205,5 ± 6,0	170,7 ± 3,6**
Лимфоциты	466,5 ± 6,7	400,3 ± 2,0*	471,7 ± 7,0	382,0 ± 2,5**	466,2 ± 5,4	401,7 ± 2,1	473,0 ± 5,5	378,0 ± 2,6**
Плазмциты	127,0 ± 2,5	115,7 ± 1,8*	129,8 ± 2,6	117,2 ± 1,6	128,6 ± 1,9	115,0 ± 1,6	130,8 ± 2,5	117,3 ± 1,9
<i>Репаративное фиброобразование эндометрия (число фибробластов на 1 мм² среза и объемная плотность коллагеновых волокон, %)</i>								
Количество фибробластов	45,2 ± 2,0	51,8 ± 1,61*	44,3 ± 1,90	51,7 ± 1,62	42,1 ± 1,82	49,3 ± 1,58	43,0 ± 1,64	50,9 ± 1,33
Коллагеновые волокна	5,07 ± 0,27	5,50 ± 0,22*	5,2 ± 0,29	5,67 ± 0,22	5,03 ± 0,22	5,41 ± 0,18	5,00 ± 0,29	5,40 ± 0,24

Примечания:

1. В связи с менструацией биопсия эндометрия не проводилась у одной больной, получившей “активную плацебо-терапию”; одной пациентки, получившей эмоксипин; у двух женщин, получивших реамберин, и одной, получившей мексидол. Это привело к соответствующим сокращениям численности групп в морфологической части исследования.
2. Группы не различались по исходным величинам изученных показателей ($p = 0,11 - 0,86$ по критерию Краскелла-Уоллиса).
3. Длительность инфузионной терапии во всех группах составляла 14 дней.
4. * — изменения относительно исходных значений в группе “активная плацебо-терапия” достоверны ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона).
5. ** — однонаправленные достоверные различия с исходными показателями в группе с применением изученных ЛС ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона) и с конечными величинами в группе “активная плацебо-терапия” ($p < 0,05$; U-критерий Манна-Уитни) при значимой неоднородности конечных показателей в изученных группах ($p < 0,05$; критерий Краскелла-Уоллиса).

ципрофлоксацин. Кроме того, на протяжении первых 10 дней лечения женщины получали метронидазол. Для профилактики микозов больным назначали флуконазол 1 раз в неделю. На протяжении всего периода стационарного лечения пациенткам ежедневно назначали тампоны с димексидом (интравагинально), индометацин (в ректальных суппозиториях) и вобэнзим (внутри). В течение второй недели пребывания в стационаре больные дополнительно получали физиолечение.

С помощью рандомизации методом последовательных номеров [11] больные, включенные в исследование, были распределены на 4 равновеликие группы, сопоставимые по возрасту, продолжительности ХВЗМП, параметрам акушерско-гинекологического анамнеза, генитальному статусу, характеру сопутствующих заболеваний, базисному лечению обострения ХЗМП и лечению сопутствующих заболеваний ($p = 0,10 - 0,93$). Больным I группы проводили ежедневное внутривенное капельное введение 400 мл 0,9 % раствора NaCl. Данное воздействие рассматривалось как “активная плацебо-терапия” [7]. Больные II группы ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 150 мг эмоксипина (Московский эндокринный завод), разведенного в 400 мл 0,9 % NaCl. Пациенткам III группы ежедневно проводили внутривенное капельное введение 400 мл 1,5 % раствора реамберина (НТФФ “Полисан”, Санкт-Петербург). Больным IV группы тем же путем 1 раз в сутки вводили 300 мг мексидола (ООО “Фармасофт”, Москва), разведенного в 400 мл изотонического раствора NaCl. Длительность инфузионной терапии во всех группах составила 14

дней. Перед началом лечения и по истечении двух недель терапии у больных проводили морфометрическую оценку лейкоцитарной инфильтрации эндометрия с параллельным определением содержания продуктов липидной перекисидации в сыворотке крови.

Для изучения лейкоцитарной инфильтрации в очаге воспаления у большинства больных проводили аспирационную биопсию эндометрия с помощью маточного шприца Брауна. Исключение составили 5 больных, которым биопсия была противопоказана в связи с менструацией (3 женщины в момент госпитализации и 2 пациентки по окончании лечения). Данная категория больных была исключена из морфологического раздела исследования. Полученные при аспирационной биопсии неотмытые фрагменты эндометрия помещали в 10 % нейтральный формалин с последующим обезвоживанием, заливкой в парафин и изготовлением серийных срезов толщиной до 7 мкм. В окрашенных гематоксилином и эозином микропрепаратах проводили подсчет участков гнойного расплавления (некроза), количества экстравазкулярных нейтрофильных гранулоцитов (НГ), макрофагов, лимфоцитов и фибробластов на 1 мм² среза. Дополнительно учитывали число плазматических клеток, выявляемых окраской по Браше, и объемную плотность коллагеновых волокон, окрашенных по ван Гизон.

Уровень продуктов ПОЛ в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта [3]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (ед.и.о.) — E_{232}/E_{220} (относительное содержание диеновых конъю-

Таблица 2. Влияние производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты на динамику состояния системы “перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита” в сыворотке крови при обострении хронических воспалительных заболеваний матки и придатков ($M \pm m$)

Показатель	Активная плацебо-терапия (n = 31)		Эмоксипин (n = 31)		Реамберин (n = 31)		Мексидол (n = 31)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ДК _[г] , ед. и. о.	0,90 ± 0,02	0,83 ± 0,01 *	0,87 ± 0,02	0,82 ± 0,01	0,87 ± 0,02	0,83 ± 0,02	0,89 ± 0,01	0,83 ± 0,01
КД и СТ _[г] , ед. и. о.	0,09 ± 0,005	0,07 ± 0,004 *	0,09 ± 0,007	0,07 ± 0,006	0,08 ± 0,006	0,07 ± 0,005	0,09 ± 0,006	0,06 ± 0,005
ДК _[и] , ед. и. о.	0,50 ± 0,009	0,48 ± 0,008 *	0,49 ± 0,01	0,47 ± 0,01	0,48 ± 0,008	0,47 ± 0,008	0,47 ± 0,009	0,44 ± 0,009**
КД и СТ _[и] , ед. и. о.	0,35 ± 0,006	0,34 ± 0,005 *	0,35 ± 0,005	0,34 ± 0,005	0,35 ± 0,005	0,34 ± 0,005	0,36 ± 0,006	0,34 ± 0,005
α-ТК, мкмоль/л	10,90 ± 0,33	11,6 ± 0,40	11,94 ± 0,32	12,5 ± 0,47	11,58 ± 0,31	11,7 ± 0,36	12,14 ± 0,47	13,7 ± 0,55**
ЦП, мг/дл	24,3 ± 0,98	26,8 ± 1,14 *	24,9 ± 0,94	25,7 ± 1,29	25,0 ± 1,28	21,8 ± 1,12**	23,8 ± 1,33	31,4 ± 1,48**

Примечания:

1. Содержание продуктов ПОЛ представлено в единицах индексов окисления ДК — E_{232}/E_{220} , КД и СТ — E_{278}/E_{220} , буквенные подиндексы (г) и (и) обозначают соответственно, гептановую и изопропанольную фазы липидного экстракта; остальные аббревиатуры расшифрованы в разделе “Методы исследования”.
2. Группы не различались по исходным величинам изученных показателей ($p = 0,12 - 0,85$ по критерию Краскелла-Уоллиса).
3. Длительность инфузионной терапии во всех группах составляла 14 дней.
4. * — изменения относительно исходных значений в группе “активная плацебо-терапия” достоверны ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона).
5. ** — однонаправленные достоверные различия с исходными показателями в группе с применением изученных ЛС ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона) и с конечными величинами в группе “активная плацебо-терапия” ($p < 0,05$; U — критерий Манна-Уитни) при значимой неоднородности конечных показателей в изученных группах ($p < 0,05$; критерий Краскелла-Уоллиса).

гатов; ДК) и E_{278}/E_{220} (уровень кетодиенов и сопряженных триенов; КД и СТ). Дополнительно проводили оценку состояния антиоксидантной защиты (АОЗ), о котором судили по содержанию α -токоферола (α -ТК) и церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке крови [4].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ SPSS-13.0. Полученные данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ($M \pm m$). Анализ динамики соответствующих показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона. О достоверности межгрупповых различий на заключительном этапе исследования судили по U-критерию Манна-Уитни. Во всех случаях сопоставимость (однородность) сформированных групп перед началом лечения и после его завершения оценивали с помощью критерия множественных сравнений Краскелла-Уоллиса. Для исключения статистических ошибок I рода [11] результаты терапии считали значимыми только при возникновении неоднородности групп в процессе лечения на фоне однонаправленных, достоверных различий с исходным уровнем в группах, где применялись изученные ЛС, и с конечными показателями в группе “активная плацебо-терапия”. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исходного состояния больных с обострением ХВЗМП, включенных в исследование, выявил наличие очагов гнойного расплавления в биоптатах эндометрия, более чем 10-кратное превышение нормальных значений его нейтрофильной инфильтрации и заметное увеличение числа экстравакулярных макрофагов (на 21 – 29 %), лимфоцитов (на 16 – 18 %) и фибробластов (на 33 – 45 %) [12]. Одновременно в сыворотке крови пациенток наблюдалось повышение уровня продуктов ПОЛ относительно средних значений нормы [4]. Средние показатели содержания ЦП в сыворотке крови укладывались в пределы нормального диапазона [4], а концентрация циркулирующего α -ТК соответствовала нижней границе нормы [4]. Полученные данные свидетельствуют о формировании дисбаланса в системе “ПОЛ-АОЗ” крови на фоне лейкоцитарной инфильтрации эндометрия при обострении ХВЗМП. Корреляционный анализ, выполненный на интегральной совокупности больных перед началом лечения, продемонстрировал роль относительного дефицита АОЗ в накоплении циркулирующих продуктов ПОЛ. Это проявилось отрицательной корреляцией между концентрацией α -ТК и уровнем изопронанол-растворимых ДК ($r_s = -0,28$; $p = 0,002$).

Через 14 дней от начала лечения у больных группы “активная плацебо-терапия” отмечено существенное уменьшение выраженности экссудативно-деструктивных процессов в эндометрии (табл. 1), что иллюстрирует эффективность стандартного лечения обострений ХВЗМП. Это проявилось полным исчезновением очагов гнойного расплавления, уменьшением полинуклеарной инфильтрации в 4,75 раза, а также снижением числа экстравакулярных макрофагов (на 14,7 %), плазмоцитов (на 9 %) и лимфоцитов (на 14 %). Одновременно в биоптатах эндометрия наблюдалась активизация репаративного фибрирования, проявившаяся увеличением числа фибробластов (на 14,6 %) и приростом объемной плотности коллагеновых волокон (на 8,5 %). На этом фоне отмечено достоверное уменьшение уровня всех изученных категорий продуктов ПОЛ при одновременном нарастании концентрации ЦП в сыворотке крови (табл. 2). Вполне возможно, что нарастание содержания циркулирующего ЦП, антиоксидантная активность которого общеизвестна [15], могло внести существенный вклад в ограничение липопероксидации и восстановление равновесия в системе “ПОЛ-АОЗ”. Вместе с тем, невзирая на благоприятную динамику показателей лейкоцитарной инфильтрации эндометрия и уменьшение уровня циркулирующих липопероксидов, уровень α -ТК не претерпел изменений и попрежнему соответствовал нижней границе нормы.

Включение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в схему лечения обострений ХВЗМП существенно улучшило динамику лейкоцитарной инфильтрации эндометрия (табл. 1). 14-дневное применение изученных ЛС вызвало уменьшение нейтрофильной, макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрации эндометрия как по отношению к исходным показателям в соответствующих группах, так и к конечным значениям в группе “активная плацебо-терапия”. Следует заметить, что производные 3-оксипиридина (эмоксипин и мексидол) вызывали более выраженное уменьшение нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации эндометрия в сравнении с изолированным производным янтарной кислоты (реамберин). Реамберин, в отличие от производных 3-оксипиридина, не оказал влияния на динамику лимфоцитарной инфильтрации эндометрия. На заключительном этапе исследования количество экстравакулярных НГ и лимфоцитов в биоптатах эндометрия больных группы “реамберин” оказалось достоверно выше соответствующих параметров в группах “эмоксипин” ($p = 0,02$ для НГ и $p < 0,001$ для лимфоцитов) и “мексидол” ($p < 0,001$ в обоих случаях). Эмоксипин, реамберин и мексидол вызвали равновыраженное снижение макрофагальной инфильтрации эндометрия и не оказали влияния на динамику числа очагов гнойного расплавления, количества плазмоцитов и показателей репаративного фибрирования. Полученные данные свидетельствуют об ускоренном разрешении инфекцион-

но-воспалительного процесса под действием производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты, включенных в схему лечения обострений ХВЗМП. Распределение изученных ЛС по способности уменьшать воспалительную инфильтрацию эндометрия соответствовало их влиянию на систему “ПОЛ-АОЗ” в сыворотке крови (табл. 2). Прежде всего, это касается мексидола, одновременно являющегося производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты. Двухнедельное применение этого ЛС на фоне стандартной терапии обострения ХВЗМП способствовало восстановлению баланса в системе “ПОЛ-АОЗ” за счет дополнительно уменьшения уровня первичных (ДК) изопренолрастворимых липопероксидов на фоне увеличения концентрации ЦП и α -ТК. Другое производное 3-оксипиридина (эмоксипин) не оказывало значимого влияния на состояние системы “ПОЛ-АОЗ”, хотя и вызвало заметную, но не достигшую уровня статистической достоверности тенденцию к нарастанию концентрации циркулирующего α -ТК. При этом конечное содержание изопренолрастворимых ДК в сыворотке крови больных группы “эмоксипин” значимо превышало соответствующую величину группы “мексидол” ($p = 0,02$), а конечная концентрация ЦП у больных, получавших эмоксипин, наоборот, оказалась ниже аналогичной величины в группе “мексидол” ($p = 0,002$). Изолированное производное янтарной кислоты (реамберин), уступавшее производным 3-оксипиридина по влиянию на воспалительную инфильтрацию эндометрия (табл. 1), вызывало неблагоприятную динамику состояния АОЗ. Это проявилось снижением концентрации циркулирующего ЦП как по сравнению с исходным уровнем в группе “реамберин”, так и с конечным значением в группе “активная плацебо-терапия” (табл. 2). Следует добавить, что конечные концентрации ЦП и α -ТК в сыворотке крови больных группы “реамберин” оказались ниже соответствующих параметров в группе больных, получавших мексидол (соответственно, $p < 0,001$ и $p = 0,009$).

Распределение эмоксипина, реамберина и мексидола по их способности уменьшать лейкоцитарную инфильтрацию эндометрия (табл. 1) и восстанавливать баланс в системе “ПОЛ-АОЗ” (табл. 2) прямо соответствовало распределению этих ЛС по антигипоксической активности [9]. Не исключено, что данная закономерность в определенной степени отражает способность производных 3-оксипиридина улучшать артериальный кровоток в зонах воспалительного или дегенеративно-дистрофического процесса. Такая возможность была продемонстрировано на уровне центральной артерии сетчатки у больных первичной открытоугольной глаукомой [10]. Не исключено, что подобный эффект может быть связан с усилением действия антибактериальных средств в составе комплексной терапии обострения ХВЗМП. Такая возможность иллюстрируется данными об ускоренной эрадикации *M. tuberculosis* при включении эмоксипина

в схемы лечения инфильтративного туберкулеза легких [5, 6].

По-видимому, именно антигипоксическое (а не антиоксидантное) действие изученных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты играет главную роль в реализации их благоприятного влияния на динамику воспалительной инфильтрации эндометрия и вторичные изменения в системе “ПОЛ-АОЗ”. О справедливости этого положения свидетельствует снижение лейкоцитарной инфильтрации эндометрия под действием эмоксипина (табл. 1), который, невзирая на выраженную антиоксидантную активность *in vitro* [8], не оказал значимого влияния на динамику состояния системы “ПОЛ-АОЗ” (табл. 2). Мексидол, уступающий эмоксипину по антиоксидантной активности *in vitro* [8], но превосходящий его по выраженности антигипоксического действия [9], повышал концентрацию компонентов АОЗ (α -ТК и ЦП) и уменьшал уровень первичных изопренолрастворимых продуктов ПОЛ (табл. 2) на фоне снижения лейкоцитарной инфильтрации эндометрия (табл. 1). Реамберин, оказывающий прооксидантное действие *in vitro* [8], но являющийся субстратным антигипоксантом [1], тоже способствует уменьшению лейкоцитарной инфильтрации эндометрия (табл. 1), невзирая на параллельное снижение концентрации одного из компонентов АОЗ (ЦП).

Результаты исследования свидетельствуют, что из числа изученных производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты наиболее перспективным средством дополнительного лечения обострений ХВЗМП является мексидол. Включение его в комплексную терапию обострений ХВЗМП позволяет добиться не только дополнительного уменьшения воспалительной инфильтрации эндометрия, но и способствует восстановлению оптимального баланса в системе “ПОЛ-АОЗ”.

ВЫВОДЫ

1. Двухнедельное применение производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты (эмоксипина, реамберина, мексидола), включенных в схему лечения обострений хронических воспалительных заболеваний матки и придатков, способствует снижению лейкоцитарной инфильтрации эндометрия и неоднозначно влияет на состояние системы “перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита” в сыворотке крови больных.

2. Производное 3-оксипиридина эмоксипин снижает выраженность лейкоцитарной инфильтрации эндометрия, но не изменяет состояние системы “перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита”.

3. Производное янтарной кислоты реамберин уступает эмоксипину по выраженности снижения лейкоцитарной инфильтрации эндометрия и уменьшает концентрацию антиоксидантного белка церулоплазмينا.

4. Мексидол, являющийся одновременно производным 3-оксипиридина и янтарной кислоты, превосхо-

дит реамберин по снижению лейкоцитарной инфильтрации эндометрия, повышает концентрацию компонентов антиоксидантной защиты крови (α -токоферола и церулоплазмينا) и уменьшает уровень первичных изопренолрастворимых продуктов перекисного окисления липидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Афанасьев, *Клиническая фармакология реамберина (очерк): пособие для врачей*, Санкт-Петербург (2005).
2. И. Т. Васильев, Р. Б. Мумладзе, С. М. Чудных, *Анналы хирургии*, № 4, 33 – 38 (2000).
3. И. А. Волчегорский, А. Г. Налимов, Б. Г. Яровинский, Р. И. Лифшиц, *Вопр. мед. хим.*, **35**(1), 127 – 131 (1989).
4. И. А. Волчегорский, Н. В. Харченкова, *Клин. лаб. диагностика*, № 4, 13 – 15 (2003).
5. И. А. Волчегорский, П. Н. Новоселов, Т. В. Астахова, *Клин. мед.*, № 12, 55 – 58 (2007).
6. И. А. Волчегорский, П. Н. Новоселов, Т. В. Астахова, *Тер. арх.*, **81**(11), 21 – 24 (2009).
7. И. А. Волчегорский, К. М. Местер, *Экспер. и клин. фармакол.*, **73**(1), 33 – 39 (2010).
8. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Бюл. экспер. биол.*, **150**(9), 295 – 301 (2010).
9. И. А. Волчегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко, *Экспер. и клин. фармакол.*, **74**(12), 27 – 32 (2011).
10. И. А. Волчегорский, Е. В. Тур, О. В. Соляникова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **75**(7), 20 – 26 (2012).
11. В. В. Двойрин, А. А. Клименков, *Методика контролируемых клинических испытаний*, Медицина, Москва (1985).
12. Б. И. Медведев, В. Л. Коваленко, Э. А. Казачкова, Е. Л. Казачков, *Воспалительные заболевания матки и придатков: патогенез, клинко-морфологическая характеристика, диагностика, лечение*, “ЧГМА”, Челябинск (2001).
13. Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин и др., *Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания*, АРТА, Новосибирск (2008).
14. Г. М. Савельева, Л. В. Антонова, *Острые воспалительные заболевания внутренних половых органов у женщин*, Медицина, Москва (1987).
15. О. П. Санина, Н. К. Бердинских, *Вопр. мед. хим.*, № 5, 7 – 14 (1986).

Поступила 06.12.12

EFFECT OF 3-OXYPYRIDINE AND SUCCINIC ACID DERIVATIVES ON ENDOMETRIAL LEUCOCYTE INFILTRATION AND LIPID PEROXIDATION IN RECRUDESCENCE OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE UTERUS AND ITS APPENDAGES

I. A. Volchegorskii¹, E. V. Pravdin², and T. V. Uzlova²

¹ Pharmacology Department, Chelyabinsk State Medical Academy, ul. Vorovskogo 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

² Gynecology Department, Hospital of the Chelyabinsk State Medical Academy, ul. Cherkasskaya 2, Chelyabinsk, 454052, Russia

The effect of domestic 3-oxypyridine and succinic acid derivatives (emoxipin, reamberin and mexidol) included in the complex treatment of recrudescence of inflammatory diseases of the uterus and its appendages, as manifested in endometrial leucocyte infiltration (ELI) compared to lipid peroxidation products concentration in blood serum, was assessed in a short-term, prospective placebo-controlled single-blind randomized trial. It has been found that two-week infusions of emoxipin (single dose, 150 mg), reamberin (single dose, 400 ml), and mexidol (single dose, 300 mg) favor a decrease in ELI and influence ambiguously on lipid peroxidation – antioxidant (LPA) system condition in blood serum of patients. It has been found that 3-oxypyridine derivative (emoxipin) decreases the intensity of ELI, but does not affect LPA system condition. Succinic acid derivative (reamberin) is inferior to emoxipin in the degree of decreasing ELI, but reduces the concentration of the antioxidant protein ceruloplasmin. Mexidol, being 3-oxypyridine and succinic acid derivative simultaneously, exceeds reamberin in decreasing ELI, increases concentration of blood antioxidant components (α -tocopherol and ceruloplasmin), and decreases the level of primary isopropanol-soluble products of lipid peroxidation.

Keywords: 3-oxypyridine and succinic acid derivatives; recrudescence of inflammatory diseases of the uterus and its appendages; endometrial leucocyte infiltration; lipid peroxidation; antioxidant protection