

## СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ

З.А. Камбачокова

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, г. Нальчик

**Condition peroxidations of lipids and antioxidative systems with patients' relapsing genital herpes**

Z.A. Kambachokova

The Kabardino-Balkaria State University of H.M. Berbekova, Nalchik

**Резюме.** Исследование посвящено комплексному изучению процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у 96 больных рецидивирующим генитальным герпесом в возрасте от 16 до 45 лет. Анализ полученных результатов свидетельствует о глубоких нарушениях в системе перекисного окисления липидов, что подтверждается достоверным увеличением его продуктов, в частности, малонового диальдегида. Интенсивность процессов липопероксидации зависит от периода заболевания и степени тяжести инфекционного процесса. Важно отметить, что интенсификация процессов липопероксидации у больных рецидивирующим генитальным герпесом сопровождается существенным угнетением активности супероксиддисмутазы, повышением острофазного белка плазмы крови церулоплазмينا и каталазы эритроцитов. Изменения данных показателей свидетельствуют о срыве оксидантной и антиоксидантной систем в разные периоды болезни. Повышение активности перекисного окисления липидов в организме больных герпесвирусной инфекцией, вероятно, является одним из патогенетических звеньев развития заболевания и требует корректирующей терапии.

**Ключевые слова:** генитальный герпес, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, свободнорадикальное окисление.

**Введение.** Исследованиями последних лет установлено, что окислительно-восстановительные процессы и, главным образом, процессы свободнорадикального окисления во многом определяют стабильность гомеостаза живого организма. В результате нарушения активности этой системы накапливаются токсичные продукты, что является одной из причин разбалансировки регуляции гомеостаза, приводящей к серьезным метаболическим нарушениям, изменениям иммунного статуса, гормональным сдвигам, глубоким нарушениям в системе детоксикации. Согласно современным представлениям, основным патогенетическим фактором многих заболеваний и патологических состояний, сопровождающихся нарушением био-

**Abstrakt.** Research is devoted complex studying of lipid peroxidation processes and antioxidative systems at 96 sick by genital herpes at the age from 16 till 45 years. The analysis of the received results testifies to deep infringements in system peroxidations of lipids that prove to be true authentic increase in its products, in particular malonic dialdehyde. Intensity of lipid peroxidation processes depends on the period of disease and severity level of infectious process. It is important to notice that the intensification of lipid peroxidation processes at patient's genital herpes is accompanied by essential oppression of the general antioxidant activity of blood, a catalase and superoxide dismutase and increase the squirrel of plasma of blood ceruloplasmin. Changes of the given indicators testify to failure oxidative and antioxidative systems during the different periods of illness. Activity increase of lipid peroxidation processes in an organism sick herpes virus and infection, possibly, is one of pathogenetic links of development of disease and demands modifying therapy.

**Key words:** genital herpes, lipids peroxidation, antioxidant system, free radical oxidation.

логических барьеров клеточных мембран, является активация свободнорадикальных окислительных реакций. Изменение активности этого процесса приводит к нарушению функции клетки и, как следствие, к развитию патологии [1].

Пусковым моментом, способствующим развитию процесса свободнорадикального окисления, является образование супероксид-анионрадикала, который атакует липидную основу клеточной мембраны, образуя при этом перекисные соединения. В настоящее время имеются доказательства для обоснования концепции свободнорадикального механизма повреждения клетки при развитии многих заболеваний [2]. Установлено, что выраженность свободнорадикальных про-

цессов обусловлена уровнем генерации активных форм кислорода (АФК).

Перекисное окисление липидов (ПОЛ), протекающее в биологических мембранах, является классическим примером свободнорадикальных процессов в организме [3]. ПОЛ постоянно протекает в организме, являясь необходимым физиологическим процессом. ПОЛ имеет большое значение для обновления липидов мембран клеток и поддержания структурного гомеостаза [4]. Нестойкие первичные продукты перекисного окисления липидов довольно скоро разрушаются с образованием вторичных продуктов ПОЛ, среди которых наиболее известен малоновый диальдегид (МДА). Его содержание в крови повышается при синдроме интоксикации, сопровождающей многие заболевания. Скорость свободнорадикального окисления и концентрация свободных радикалов у человека в норме поддерживаются на определенном уровне антиоксидантной системой, противодействующей процессам запуска и развития свободнорадикальных реакций [5]. Чрезмерная активация процессов свободнорадикального окисления играет важную, а иногда ключевую роль в развитии ряда патологических состояний. Действие патогенных факторов и активация эндогенных механизмов свободнорадикального окисления приводят к напряжению механизмов антиоксидантной защиты и развитию окислительного стресса, который может проявляться на клеточном, тканевом и организменном уровнях [6]. Окислительный стресс – важный патогенетический фактор многих заболеваний инфекционной природы. Развитию окислительного стресса способствует образование активированных кислородных метаболитов (АКМ), преимущественно свободнорадикальной природы, характеризующихся высокой реакционной способностью и широким спектром биологического действия. В физиологических условиях образование АКМ в клетках сдерживается на низком уровне системой ферментативных и неферментативных антиоксидантов. Преобладание продукции АКМ в результате повышения их образования или истощения антиоксидантов, сопровождающиеся активацией деструктивных процессов, получило название «окислительный стресс». Он возникает в результате нарушения баланса в системе образования свободных радикалов и механизмах антиоксидантной защиты.

**Цель исследования** – изучение роли перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в патогенезе рецидивирующего генитального герпеса.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 96 больных генитальным герпесом в возрасте от 16 до 45 лет (52 мужчины, 44 женщины). У всех обследованных отмечалось рецидивирующее течение болезни. Длительность заболевания

у всех пациентов была не менее двух лет. Степень тяжести инфекции определялась частотой рецидивов, длительностью ремиссий, выраженностью клинических проявлений. С учетом этих данных у 21 больного диагностирована легкая форма заболевания (частота рецидивов до 4 раз в год), у 51 – среднетяжелая (частота рецидивов до 8 раз в год), у 24 – тяжелая (частота рецидивов более 10 раз в год). Диагноз ставился на основании клинической картины и подтверждался исследованием отделяемого половых путей в полимеразой цепной реакции (ПЦР), а также обнаружением в диагностическом титре специфических антител к герпес-вирусам (ВПГ 1, 2) методом трехфазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Основными жалобами больных были боль, жжение в области герпетических высыпаний, общая слабость, недомогание, головная боль, снижение работоспособности. При объективном исследовании выявляли признаки герпетической инфекции: наличие пузырьков, язв, трещин, эритемы, отека пораженных тканей, повышение температуры тела, увеличение регионарных лимфатических узлов. Все пациенты обследованы клинически и лабораторно в период обострения процесса, угасания клинической симптоматики и в период ремиссии. С начала болезни больные получали стандартную противовирусную, иммунокорректирующую и антиоксидантную терапию.

Состояние перекисного окисления липидов определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) в плазме крови методом М. Ushiyama и М. Mihara [7] в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Для оценки антиоксидантной системы определяли уровень церулоплазмينا (ЦП) в плазме крови методом Раввина [8], каталазу эритроцитов по рекомендации А.И. Карпищенко [9], активность супероксиддисмутазы (СОД), эритроцитов по методу В.А. Гусева [10]. Кровь больных обследовали в период обострения герпетической инфекции, угасания клинической симптоматики и ремиссии. Группу контроля составили 45 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с группой обследуемых. Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами вариационной статистики с использованием статистических показателей: критерия Стьюдента и коэффициента корреляции. Математическая обработка данных проводилась с использованием программы Excel и для Windows.

**Результаты и обсуждение.** В ходе динамических исследований установлено закономерное возрастание содержания МДА в плазме крови с максимальным значением в период обострения генитального герпеса (табл. 1). В период клинической ремиссии параллельно положительной динамике заболевания наблюдается достоверное снижение малонового диальдегида в плазме крови.

В периоде стойкой ремиссии изучаемый показатель продолжал снижаться, однако был выше, чем у здоровых (см. табл. 1).

Повышение малонового диальдегида в сыворотке крови больных герпесвирусной инфекцией зависело от тяжести патологического процесса. Наиболее выраженные изменения изучаемого показателя отмечались у больных с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания (табл. 2). У больных с легким течением болезни содержание малонового диальдегида в плазме крови в периоде ремиссии возвращалось к норме и не отличалось от показателя здоровых ( $P > 0,05$ ).

Главной и начальной преградой на пути образования АКМ является супероксиддисмутаза. Реакция дисмутации, катализируемая СОД, является ключевой в регуляции скорости всего цикла превращения супероксидного аниона в другие активные формы кислорода и контролирует тем самым скорость свободнорадикального окисления. Следует отметить, что на первых этапах процесса наиболее эффективная защита клетки от атак супероксидных радикалов осуществляется совместным действием ферментов СОД, удаляющим супероксидные радикалы, и каталазы, инактивирующей  $H_2O_2$ .

Супероксиддисмутаза — ключевой фермент процесса ПОЛ. Он катализирует реакцию дисмутации, в результате которой уменьшается концентрация супероксидного радикала в клетках и тканях организма, где этот радикал постоянно образуется. Функцией СОД является защита клет-

ки от повреждающего действия супероксида. СОД является основным внутриклеточным антиоксидантом. Этот фермент представляет собой группу металлопротеинов, осуществляющих рекомбинацию супероксид-анион-радикалов с образованием  $H_2O_2$  и кислорода, ингибируя перекисное окисление липидов на стадии активации кислорода. Основным источником этого радикала в организме служат клетки — фагоциты, в крови это нейтрофилы и моноциты. Вместе с каталазой и другими антиоксидантными ферментами она защищает организм человека от постоянно образующихся высокотоксичных кислородных радикалов [11]. Супероксиддисмутаза катализирует дисмутацию супероксида в кислород и перекись водорода. Таким образом, она играет важнейшую роль в антиоксидантной защите практически всех клеток, так или иначе находящихся в контакте с кислородом. При изучении активности внутриклеточного антиоксиданта супероксиддисмутазы эритроцитов у больных рецидивирующим генитальным герпесом отмечено достоверное снижение активности изучаемого фермента с максимальным значением в стадии обострения заболевания (см. табл. 1). При угасании клинических симптомов, одновременно с улучшением общего состояния больных на фоне лечения, происходило повышение активности супероксиддисмутазы.

В периоде клинической ремиссии исследуемый показатель достоверно не отличался от нормы (см. табл. 1). При тяжелом течении болезни во всех периодах отмечается достоверное и значительное

Таблица 1

**Показатели свободнорадикального окисления у больных рецидивирующим генитальным герпесом**

Изучаемый показатель	Период исследования	n	$X \pm m$	P	$P_1$
МДА (мкмоль/л)	Здоровые	45	$1,4 \pm 0,04$	—	—
	I	96	$4,2 \pm 0,04$	<0,001	—
	II	81	$3,5 \pm 0,9$	<0,001	<0,001
	III	70	$2,2 \pm 0,08$	<0,001	<0,001
Супероксиддисмутаза (ед. акт/мл)	Здоровые	45	$1,40 \pm 0,02$		
	I	96	$0,5 \pm 0,04$	<0,001	-
	II	81	$0,9 \pm 0,03$	<0,001	< 0,001
	III	70	$1,1 \pm 0,02$	> 0,05	< 0,001
Церулоплазмин (мг/л)	Здоровые	45	$403 \pm 4,6$	—	—
	I	96	$516 \pm 8,5$	<0,001	—
	II	81	$500 \pm 3,6$	<0,001	<0,001
	III	70	$431 \pm 2,1$	<0,001	<0,001
Каталаза эритроцитов	Здоровые	45	$40,1 \pm 0,06$	—	—
	I	96	$76,5 \pm 0,9$	<0,001	—
	II	81	$60,4 \pm 0,8$	<0,001	<0,001
	III	70	$40,8 \pm 0,6$	>0,05	<0,001

n — число наблюдений, X — среднее арифметическое значение,  $\pm m$  — средняя ошибка средней арифметической, P — достоверность различия по отношению к здоровым,  $P_1$  — достоверность различия по отношению к предыдущему периоду.

Таблица 2

## Показатели свободнорадикального окисления у больных генитальным герпесом в зависимости от степени тяжести заболевания

Степень тяжести	Период иссл.	n	МДА (мкмоль/л)			Супероксиддисмутаза (ед. акт/мл)			Церулоплазмин(мг/л)			Каталаза эритроцитов(ммоль/мин.л)		
			X±m	P	P1	X±m	P	P1	X±m	P	P1	X±m	P	P1
Здоровые		45	1,4±0,04	—	—	1,4±0,02	—	—	402±4,6	—	—	40,1±00,5	—	—
Легкое	I	21	2,8±0,02	<0,001	—	1,0±0,01	<0,001	—	487±2,0	<0,001	—	71,6±1,91	<0,001	—
	II	16	2,4±0,05	<0,001	<0,001	1,2±0,04	<0,001	<0,001	411±1,9	>0,05	<0,05	64,2±0,96	<0,001	<0,001
	III	13	1,7±0,08	>0,05	<0,01	1,4±0,06	>0,05	>0,05	386±1,1	>0,05	>0,05	41,2±1,74	>0,05	<0,001
Среднетяжелое	I	51	3,8±0,05	<0,001	—	0,7±0,08	<0,001	—	568±1,6	<0,001	—	76,3±1,6	<0,001	—
	II	46	2,5±0,02	<0,001	<0,001	1,0±0,06	<0,001	<0,001	500±2,4	<0,001	<0,05	61,2±1,9	<0,001	<0,001
	III	40	2,1±0,04	<0,001	<0,001	1,3±0,01	>0,05	>0,05	403±2,2	<0,05	<0,001	41,7±0,7	>0,05	<0,001
Тяжелое	I	24	4,9±0,05	<0,001	—	0,5±0,03	<0,001	—	736±1,2	<0,001	—	81,7±1,2	<0,001	—
	II	19	3,7±0,04	<0,001	<0,001	0,9±0,09	<0,001	<0,001	698±1,7	<0,001	<0,001	76,9±1,4	<0,001	<0,001
	III	17	2,9±0,05	<0,001	<0,001	1,1±0,04	<0,001	<0,001	532±2,2	<0,001	<0,001	46,8±1,2	>0,05	<0,001

Обозначения те же, что и в таблице 1.

снижение активности фермента, не возвращающееся к норме и в периоде ремиссии. При легкой и среднетяжелой форме заболевания имеет место незначительное снижение активности супероксиддисмутазы с возвращением к нормальным показателям в период ремиссии (см. табл. 2).

Известно, что белок острой фазы церулоплазмин обладает антиоксидантной активностью, является белком острой фазы воспаления, основным признаком которого — быстрое и значительное изменение концентрации в результате нарушения гомеостаза независимо от природы и места приложения вызывавшего его стимула [12]. Изучение церулоплазмينا в плазме крови у больных герпесвирусной инфекцией выявило следующие изменения. Отмечено повышение концентрации белка в стадии обострения у всех обследуемых больных. На фоне проводимой терапии вместе с улучшением состояния (регресс клинических проявлений) выявлено снижение содержания церулоплазмينا, однако у всех больных показатель значительно превышал средний уровень здоровых лиц (см. табл. 1). Наиболее выраженные изменения наблюдались у больных с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. Фаза клинической ремиссии характеризовалась снижением концентрации церулоплазмина, однако его уровень оставался еще достоверно более высоким, чем у здоровых лиц. Это свидетельствует о напряжении антиоксидантной системы и в периоде ремиссии герпетической инфекции, что, по-видимому, обусловлено необходимостью инактивации повышенных концентраций активных форм кислорода. У больных легким течением заболевания исследуемый показатель к периоду ремиссии возвращался к норме (см. табл. 1, 2).

Одним из ферментов, защищающим клетки от воздействия активных форм кислорода, является каталаза. Она предотвращает накопление перекиси водорода, образующейся при дисмутации супероксидного аниона и при аэробном окислении восстановленных флавопротеидов. Нарушения в этой цепи способствуют сбоям в окислительных процессах и приводят к возникновению окислительного стресса, который является составным элементом целого ряда патологических состояний и заболеваний. При изучении активности внутриклеточного антиоксиданта каталазы эритроцитов у больных генитальным герпесом отмечено достоверное повышение активности изучаемого фермента с максимальным значением в периоде обострения заболевания (см. табл. 1). В периоде угасания клинических симптомов параллельно по-

ложительной динамике заболевания наблюдалось постепенное снижение уровня активности фермента с возвращением к норме в периоде стойкой ремиссии. При этом активность каталазы зависела от тяжести заболевания. Значительное возрастание активности каталазы в эритроцитах наблюдалось при тяжелой и среднетяжелой формах течения инфекции.

**Заключение.** Таким образом, анализируя результаты проведенных исследований, можно сделать вывод, что в динамике заболевания у больных генитальным герпесом возникают неспецифические метаболические расстройства в виде активации процессов липопероксидации, повышение острофазного белка плазмы крови — церулоплазмина, каталазы эритроцитов, понижение активности супероксиддисмутазы, зависящие от периода заболевания и степени тяжести патологического процесса.

#### Литература

1. Горожанская, Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях / Э. Г. Горожанская // Клин. лаб. диагн. — 2010. — № 6. — С. 28–41.
2. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова [и др.]. — М.: Слово, 2006. — 556 с.
3. Нагоев, Б.С. Клеточные механизмы патогенеза ВИЧ-инфекции / Б.С. Нагоев [и др.]. — Нальчик: Полиграфсервис и Т, 2010. — 280 с.
4. Дубинина, Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е.Е. Дубинина // Вопр. мед. химии. — 2001. — Т. 47, № 6. — С. 561–581.
5. Шепелев, А.П. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней / А.П. Шепелев, И.В. Корниенко, А.В. Шестопапов // Вопр. мед. химии. — 2000. — Т. 46, № 2. — С. 110–116.
6. Конторщикова, К.Н. Перекисное окисление в норме и патологии: учебное пособие / К.Н. Конторщикова. — Нижний Новгород, 2000. — 24 с.
7. Ushiyama, M. / M. Ushiyama, M. Michara // *Analnt.Biochem.* — 1978. — V. 86, №1. — P. 271–278
8. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. В 2 т. / В.С. Камышников. — Минск: Беларусь, 2000.
9. Карпищенко, А.И. Медицинская лабораторная диагностика / А.И. Карпищенко. — СПб.: Интермедика, 1999. — Т. 2. — С.246–265.
10. Гусев, В.А. // Бюл. Экспер. Биол. — 1977. — № 8. — С. 166–170.
11. Нагоев, Б.С. ВИЧ-инфекция: клинико-цитохимические и патогенетические аспекты / Б.С. Нагоев, Ж.Х. Сабанчиева. — Нальчик: Полиграфсервис и Т, 2007. — 166 с.
12. Зенков, Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньщикова. — М.: Наука, 2001. — 340 с.

*Автор:*

*Камбачокова Зарета Анатольевна* — докторант кафедры инфекционных болезней Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова, к.м.н., тел. 8-963-168-52-21; (8662) 47-21-37; e-mail: K.zareta.7@mail.ru