



УДК: 618.15-002-07]

О.Г. Саркисян, З.И. Микашинович, С.А. Чепурненко

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ АТРОФИЧЕСКОГО КОЛЬПИТА У ЖЕНЩИН ПОСТРЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА

*Ростовский государственный медицинский университет,
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. E-mail: kbunpk-rostov@yandex.ru*

Цель: анализ ряда параметров жирнокислотного состава ткани влагалища и содержание витамина D, кальция и фосфора в крови женщин, больных атрофическим кольпитом в пострепродуктивном периоде.

Материалы и методы: исследованы ткань влагалища и кровь 35 женщин (возраст $51 \pm 2,8$ лет), имеющих объективные признаки умеренной атрофии. Группа сравнения — 35 женщин (возраст $48 \pm 3,6$ лет) без патологической урогенитальной симптоматики. Исследованы жирнокислотный состав ткани влагалища и уровень витамина D, кальция и фосфора.

Результаты: в ткани влагалища при атрофическом кольпите происходят увеличение количества ненасыщенных высших жирных кислот. На этом фоне в крови сохраняется постоянный уровень фосфорно-кальциевого обмена.

Выводы: при атрофическом кольпите формируется патогенетическая цепь, связанная с изменением направления различных метаболических путей, нарушением работы клеточных транспортных систем, приводящих к различным системным изменениям на клеточном уровне, которые могут быть связаны не только со снижением стероидогенеза, но и с нарушением гормонально-рецепторной передачи различных сигнальных систем.

Ключевые слова: атрофический кольпит, метаболизм.

O.G. Sarkisjan, Z.I. Mikashinowich, S.A. Chepurnenko

THE MECHANISMS OF ATROPHIC COLPITIS FORMATION IN WOMEN IN POST-REPRODUCTIVE PERIOD

*Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, Russia, 344022. E-mail: kbunpk-rostov@yandex.ru*

Purpose: to analyse a set of parameters of fatty acid composition of vaginal tissue as well as vitamin D, calcium and phosphorus content in blood of women with atrophic colpitis in the post-reproductive period.

Materials and methods: we have examined vaginal tissue and blood of 35 women (age 51 ± 2.8 years), having objective signs of moderate atrophy. Control group included 35 women (age 48 ± 3.6 years) lacking any pathological urogenital symptoms. The fatty acid composition of vaginal tissue, and also the levels of vitamin D, calcium and phosphorus in blood have been analysed.

Results: in atrophic colpitis the content of higher unsaturated fatty acids increases in vaginal tissue. At the same time the stable level of phosphorus and calcium metabolism is maintained in the blood.

Summary: in atrophic colpitis a pathogenic chain forms associated with the changes in direction of different metabolic pathways, the disruption of cell transport systems functioning. This leads to different systemic alterations on the cellular level, which can be related not only to steroidogenesis decrease, but also to the disruption of hormone-receptor transmission in differential signaling systems.

Key words: atrophic colpitis, metabolism.



Важным показателем биологического возраста и здоровья женщин является состояние половой системы и костной ткани. Общепринятая гипотеза в механизме развития остеопороза основана на представлении о защитном эффекте эстрогенов по отношению к костной ткани. Снижение уровня эстрогенных влияний различной этиологии делает костную ткань более чувствительной к рассасывающему влиянию паратгормона и/или витамина D3. Защитный эффект эстрогенов реализуется через кальцитонин, секреция которого стимулируется эстрогенами.

Урогенитальные расстройства в эстроген-зависимых тканях включают комплекс осложнений, связанных с развитием атрофических процессов во влагалищной ткани. Патогенез атрофического кольпита (АК) чаще всего связывают с эстрогенным дефицитом [1] который сопровождается снижением кровообращения во влагалище до уровня ишемии различной степени. Попытки терапии с использованием гормональных препаратов не всегда дают положительные результаты, что обуславливает необходимость поиска альтернативных подходов и более глубокого анализа патогенеза. Одним из важных моментов является неоднозначность ведущих патогенетических механизмов, за счет изменяющегося гормонально-метаболического фона в разные возрастные периоды.

Жирные кислоты определяют структурную основу мембран, влияют на мембранную реализацию гормонального сигнала, а уровень содержания витамина D чувствителен к изменению эстрогенного фона, то есть степень сохранности жирнокислотного состава, наряду с витаминным комплексом будут отражать роль гормонального компонента в механизмах формирования осложненного течения пострепродуктивного периода.

Цель исследования — анализ жирнокислотного состава влагалищной ткани в исследуемой возрастной группе, содержание витамина D и выяснение возможности корректирующего влияния витаминов и антиоксидантов на выраженность атрофических изменений у женщин, больных атрофическим кольпитом и состояния обмена костной ткани.

Материалы и методы

Клиническую группу составили 35 пациенток (средний возраст $51 \pm 2,8$ лет), страдающих урогенитальными расстройствами и имеющими объективные признаки умеренной атрофии слизистой влагалища.

Группа сравнения (контрольная группа) представлена 35 пациентками (средний возраст $48 \pm 3,6$ лет) без патологической урогенитальной симптоматики и признаков атрофии, проходивших оперативное лечение в гинекологической клинике. Из обследования методом ультразвукового сканирования были исключены пациентки с органической патологией (эндометриоз, киста яичника и др.). Все исследования проводились у пациенток в пострепродуктивном периоде с их информационного согласия.

Перед операцией пациентки проходили общеклинические, лабораторные, специальные гинекологические исследования.

Основными методами диагностики вагинальной атрофии явились определение кариопикнотического индекса, определение pH вагинального содержимого и гистологических срезов, окрашенных рутинным способом и импрегнация серебром.

Забор крови осуществляли натощак после двухдневной диеты с ограничением потребления продуктов, содержащих кальций. В сыворотке крови определяли содержание общего кальция неорганического фосфора и магния. Единицы измерения выражали в ммоль/л.

Уровень общего витамина D определяли иммунохемилюминесцентным методом (норма 6,23-49,9 нг/мл). Определение концентраций кальция и фосфора выполняли на автоматическом анализаторе «RochCobas e 602» производства компании RochDiagnosics.

Изучение спектра жирных кислот липидов проводили по методике, описанной Вигдергауз М.С. [2]. Для изучения спектра жирных кислот липидов исследуемые пробы (1 г ткани) помещали в водный раствор 2N KOH, нагревали при 100°C в течение 5-10 мин. Затем подкисляли 5N раствором соляной кислоты до $\text{pH} = 1$. Свободные жирные кислоты и нейтральные соединения экстрагировали гексаном, который затем выпаривали в токе сухого азота и свободные жирные кислоты метилировали 0,7N раствором серной кислоты в метаноле при температуре 78°C в течение 30-50 мин. После окончания реакции смесь подщелачивали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и эфиры кислот экстрагировали гексаном. Для работы использовали хроматограф «Цвет-800». Идентификацию жирных кислот осуществляли с использованием внутренних стандартов и меток-свидетелей. Полученные результаты выражали в процентном соотношении отдельных жирных кислот к их общему количеству [3]. При этом за величину относительного содержания жирных кислот принимали произведение высоты пика на удерживаемый объем - отрезок от точки ввода пробы до вершины пика, соответствующего жирной кислоте.

Обработку полученных данных проводили общепринятыми методами медицинской статистики с использованием U-критерия Манна-Уитни с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., США). Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$ [4].

Результаты и их обсуждение

В ткани влагалища здоровых женщин было определено 18 высших жирных кислот: лауриновая (12:0), миристиновая (14:0), миристинолленовая (14:1), пентадекановая (15:0), пентадекаеновая (15:1), пальмитиновая (16:0), пальмитолеиновая (16:1), гептадекановая (17:0), гептадекаеновая (17:1), стеариновая (18:0), олеиновая (18:1), линолевая (18:2), линоленовая (18:3), арахидиновая (20:0), эйкозаеновая (20:1), эйкозодиеновая (20:3), эйкозатриеновая (20:3), арахидоновая (20:4) (табл. 1).

Жирнокислотный состав ткани влагалища при атрофическом кольпите имеет достоверные отличия, касающиеся следующих жирных кислот: миристиновая (14:0), миристинолленовая (14:1), пентадекановая (15:0), пальмитиновая (16:0), гептадекановая (17:0), гептадекаеновая (17:1), линолевая (18:2), линоленовая (18:3), арахидиновая (20:0). Как видно из рисунка 12, количество миристиновой (14:0), миристинолленовой (14:1), пентадекановой (15:0), пальмитиновой (16:0), гептадекановой (17:0), гептадекаеновой (17:1), линоленовой (18:3), арахидиновой (20:0) достоверно увеличивается соответственно на 43%, 22%, 239%, 27%, 456%, 203%, 486% и 131% в слизистой влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом. При этом снижается количество пентадекаеновой (15:1) и линолевой (18:2) жирных кислот соответственно на 47% и 30% (рис. 1).



Состав жирных кислот ткани влагалища при атрофическом кольпите и в группе сравнения.

| Жирные кислоты (%) | Группа сравнения M±m | Атрофия M±m | p (значимость различий) |
|--------------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|
| Лауриновая (12:0) | 0,228±0,0 | 0,331±0,0 | P <0.5 |
| Миристиновая (14:0) | 1,179±0,2 | 1,686±0,2 | P <0.01 |
| Миристинолленовая (14:1) | 0,694±0,4 | 2,278±1,2 | P <0.01 |
| Пентадекановая (15:0) | 0,503±0,0 | 1,707±0,7 | P <0.01 |
| Пентадекаеновая(15:1) | 1,537±1,2 | 0,821±0,2 | P <0.001 |
| Пальмитиновая (16:0) | 20,941±2, | 26,575±2, | P <0.01 |
| Пальмитолеиновая (16:1) | 3,531±0,3 | 5,250±1,2 | P <0.5 |
| Гептадекановая (17:0) | 0,494±0,0 | 2,747±0,7 | P <0.001 |
| Гептадекаеновая (17:1) | 0,469±0,0 | 1,429±0,5 | P <0.001 |
| Стеариновая (18:0) | 10,734±1, | 9,719±0,7 | P <0.5 |
| Олеиновая (18:1) | 29,455±2, | 25,304±1, | P <0.5 |
| Линолевая (18:2) | 22,488±1, | 15,672±1, | P <0.001 |
| Общая линоленовая (18:3) | 0,304±0,0 | 1,780±0,2 | P <0.001 |
| Арахидиновая (20:0) | 0,715±0,0 | 1,654±0,2 | P <0.001 |
| Эйкозаеновая (20:1) | 1,150±0,2 | 2,322±0,7 | P <0.5 |
| Эйкозодиеновая (20:2) | 1,020±0,2 | 2,980 | P <0.5 |
| Эйкозатриеновая (20:3) | 1,564±0,3 | 1,815±0,3 | P <0.5 |
| Арахидоновая (20:4) | 9,953±3,1 | 6,533±1,6 | P <0.5 |

Примечания: P <0.5 статистически незначимые различия; P <0.01 статистически высокозначимые различия; P <0.001 статистически высокозначимые различия.

Изменение состава жирных кислот в атрофичной ткани приводит к изменению физико-химических характеристик клеточных, ядерных, митохондриальных и других мембран. Это может сопровождаться, прежде все-

го, нарушением работы сигнальных систем, изменением соотношения оттока и притока среди продуктов клеточного метаболизма, изменением работы транспортных систем.

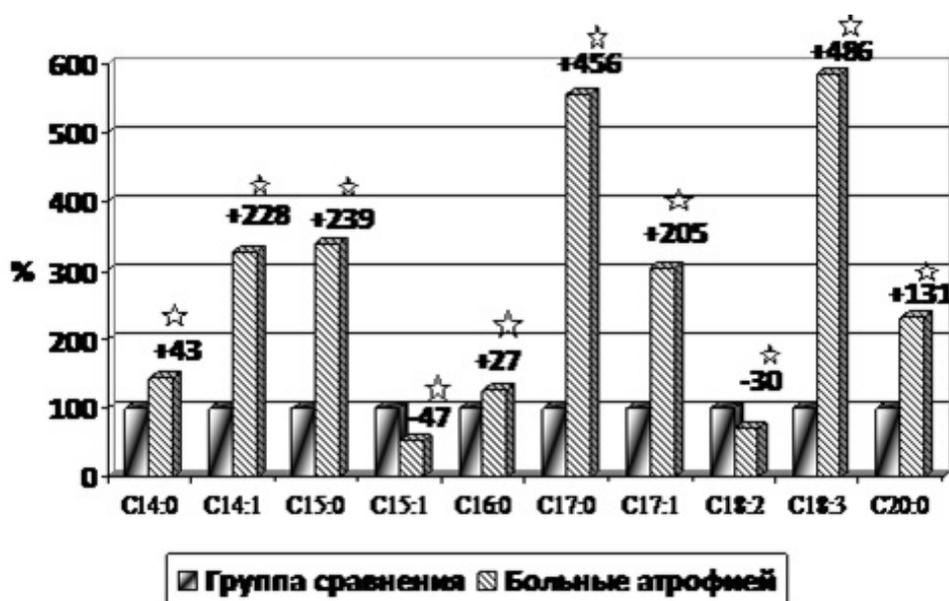


Рисунок 1. Изменение жирнокислотного состава ткани влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом (различия статистически достоверны).



Выявленное увеличение концентрации общей линоленовой кислоты (18:3) в слизистой влагалища женщин, больных атрофическим кольпитом, по сравнению с группой сравнения (контрольной группой) на 486% и снижение на ее фоне линоленовой кислоты (18:2) на 30% свидетельствует о ее метаболическом превращении в γ -линоленовую кислоту (входит в состав общей линоленовой кислоты, которая складывается из суммы α -линоленовой и γ -линоленовой кислот). Линоленовая и линоленовая кислоты (α и γ) являются эссенциальными компонентами. Количество этих кислот изменяет физико-химическое состояние биологических мембран.

Судя по тому, что не обнаружено изменений концентрации β -эйкозатриеновой жирной кислоты (ω -9) из которой образуются ω -9 лейкотриены, которые выражено активируют воспаление, а происходит уменьшение жирных кислот ω -6 ряда, из которого образуются ω -6 лейкотриены, обладающие меньшим воспалительным действием по сравнению с ω -9 лейкотриенами, можно констатировать, что на данном этапе атрофии воспалительные реакции не являются ведущими.

Следовательно, отсутствие дефицита эссенциальных ω -9 жирных кислот, формирует низкий потенциал воспаления, подтвержденный клинически в сравнении с высокой патогенетической ролью гипоксических сдвигов [5].

Известно, что жирные кислоты входят в состав фосфолипидов биологических мембран и влияют на микровязкость [6]. С одной стороны, повышение уровня ПНЖК на фоне повышения шиффовых оснований (ШО) на 60,86% [7]

позволяет думать о том, что клетка адаптивно «пытается» сохранить текучесть биологической мембраны для облегчения работы транспортных систем и рецепторного аппарата. Однако наличие большого количества ПНЖК может приводить к изменению структуры мембраны и даже формы клетки, а также служить субстратом для протекания перекисного окисления липидов (ПОЛ) [5]. С другой стороны изменение жирнокислотного состава приводит к нарушению транспортной и сигнальной функции клеточных мембран. Известно, что один из этапов механизма передачи гормонального сигнала в клетку происходит при участии гормонсвязывающего гликопротеина крови — транскортин и альбумина специализированными участками клеточной мембраны [7,8]. Можно предположить, что такой комплекс альбумин-транскортин-стероидный гормон содержит оптимальное для клетки соотношение гормонов и его биологическое значение заключается в обеспечении дублирующего механизма доставки гормонов за счет клеточных рецепторов к транспортным белкам. Очевидно, такие изменения в структуре мембран приводят к нарушению осуществления отбора регуляторных молекул из крови, в частности – эстрогенов. В этой ситуации процесс атрофии влагалищной ткани в данной возрастной группе может не зависеть от складывающегося гормонального фона. Такие нарушения на молекулярном уровне могут являться одним из предикторов формирования атрофических изменений во влагалищной ткани и остеопороза и отражать определенную роль Ca^{++} в поддержании метаболизма мышечной ткани (табл. 2).

Таблица 2

Показатели фосфорно-кальциевого обмена

| Показатели фосфорно-кальциевого обмена | Группа сравнения M±m | Атрофия M±m | p (значимость различий) |
|--|----------------------|--------------|-------------------------|
| Кальций, ммоль/л | 2, 51 ± 0,18 | 2,37 ± 0,14 | P <0.5 |
| Фосфор, ммоль/л | 1,23 ± 0,19 | 1,08 ± 0,17 | P <0.5 |
| Витамин D, нг/мл | 23, 22 ± 1, 62 | 20,28 ± 1,71 | P <0.5 |

Активные метаболиты витамина D являются главными регулятором активного всасывания кальция в кишечнике, построения кости и экскреции его почками. Его использование увеличивает абсорбцию кальция в кишечнике в 3-4 раза, что необходимо для поддержания физиологического статуса мышечной клетки. Однако рецепторы 1,25(OH)2D3, 25(OH)2D3 и 24,25(OH)2D3 обнаружены не только в тонкой кишке и костях, но и в почках, поджелудочной железе, скелетных мышцах, гладкой мускулатуре сосудов, клетках костного мозга, лимфоцитах. По-видимому, роль метаболитов витамина D не ограничивается регуляцией уровня кальция во внеклеточной жидкости. По сравнению с контрольной группой уровень витамина D достоверно не изменяется (23,22±1, 62) нг/мл, а уровни кальция и фосфора в клинической группе находились в пределах нормы.

Полученные результаты дают возможность предполагать, что в данной возрастной группе изменение состава жирных кислот в ткани приводит к возникновению нарушений в механизмах работы сигнальных систем, что приводит к созданию неадекватных условий для проте-

кания трансмембранных процессов и свидетельствует о превалирующей патогенетической роли механизмов на уровне нарушения прохождения в клетку гормонального сигнала. С другой стороны, повышение уровня полиеновых жирных кислот может приводить к повышенному образованию различных групп простагландинов во влагалищной ткани. Возможно, происходит изменение соотношения различных групп простагландинов, что тоже является одной из причин на начальном этапе формирования атрофических изменений. Полученные данные явились патогенетическим обоснованием для поиска средств, восстанавливающих биологическую полноценность мембран клеток.

Таким образом, изменение состава жирных кислот во влагалищной ткани и постоянный уровень содержания витамина D, фосфора и кальция в значительной степени отражает нарушение метаболического статуса клеток и может являться одной из причин нарушения работы клеточных сигнальных систем, которые приводят к атрофическим изменениям в ткани влагалища.



ЛИТЕРАТУРА

1. Сметник В.П. и соавт. Медицина климактерия. Ярославль: ООО «Изд. Литера», 2006. 848 с.
2. Вигдергауз М.С., Кириш С.И., Кабанов Н.Т. Хроматография в системе газ - коллоид. Нижний Новгород, 1991. С. 126-130.
3. Арутюнян Н.С. Лабораторный практикум по химии жиров / Н.С. Арутюнян, Е.П. Корнена, Е.В. Мартовщук [и др.]; под ред. проф. Арутюняна, проф. Е.П. Корненой.- 2-е изд., перераб. и доп. –СПб.: ГИОРД, 2004. –264 с.
4. Микашинович З.И., Саркисян О.Г., Масленникова Т.С., Кулаковская Н.С., Личаева Е.И. Состояние антиоксидантной защиты ткани влагалища при атрофическом кольпите у женщин в пострепродуктивном периоде/ XI международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке» «Научные и прикладные аспекты здоровья и здорового образа жизни», 9-12 декабря 2010. Москва. 2010. С.276
5. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь, Н.Ф. Круговых, В.А. Труфакин. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
6. Николаев А.Я. Биологическая химия. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2004. – 566 с.
7. Микашинович З.И., Ковалева Э.А., Бабаева М.Л., Саркисян О.Г. Особенности микровязкости мембран ткани влагалища при атрофическом кольпите/ «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и педиатрии» Матер.науч-практ. конф., посвящ. Памяти и 60-летию со дня рожд. д.м.н, проф. Н.В. Рымашевского/ Ростов-на-Дону, 2004. С.46
8. Елисеева О.С. Исследование природы взаимодействий инсулина с поверхностью эритроцитов и состава гормонтранспортирующего комплекса плазмы крови человека / Ю.Е. Елисеева, Н.А. Киреева, А.С. Пешина, О.Л. Буторина, С.М. Бикбулатова, М.И. Гарипова / Вестник ОГУ. – 2009. - №6. – С. 476-478.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., 2012.- 312 с.

ПОСТУПИЛА: 28.11.2015