

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ  
И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

*На правах рукописи*

**Рашидова Мария Александровна**

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО  
ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА,  
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМИ ВИРУСНЫМИ  
ГЕПАТИТАМИ**

14.03.03 – патологическая физиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Научные руководители:  
д.м.н., академик РАН,  
профессор *Л.И. Колесникова*;  
д.б.н. *М.А. Даренская*

**ИРКУТСК - 2017**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ И ИХ СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>11</b>
1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе хронических парентеральных вирусных гепатитов.....	11
1.2. Особенности патогенеза парентеральных вирусных гепатитов В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией.....	17
1.3. Функционирование репродуктивной системы у женщин с парентеральными вирусными гепатитами.....	20
1.4. Механизмы свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты организма в норме и при различных патологических состояниях.....	22
1.5. Состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты при воспалительных процессах.....	29
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>34</b>
2.1. Характеристика клинических групп.....	34
2.2. Методы исследования.....	38
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>43</b>
3.1. Закономерности изменений показателей процесса ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами.....	43
3.2. Показатели системы ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами в сочетании с ВИЧ-инфекцией.....	47
3.3. Особенности состояния системы ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными	

вирусными гепатитами, в зависимости от степени активности воспалительного процесса.....	54
3.4. Характеристика процессов ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами в сочетании с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от степени активности воспалительного процесса.....	57
3.5. Особенности состояния системы нейроэндокринной регуляции у пациенток репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами и в сочетании с ВИЧ-инфекцией.....	62
3.6. Оценка частоты нарушений менструальной функции в группах больных ХВГ и ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией и недостаточностью антиоксидантных факторов.....	65
3.7. Сравнительный анализ изменений функциональных связей показателей систем ПОЛ-АОЗ и нейроэндокринной регуляции у пациенток с ХВГ, а также при их сочетании с ВИЧ-инфекцией.....	68
3.8. Определение наиболее информативных показателей систем ПОЛ-АОЗ и нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста с нарушениями менструального цикла, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами и при их сочетании с ВИЧ-инфекцией.....	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	78
ВЫВОДЫ.....	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Вирусные гепатиты с парентеральным (гемоконтактным) механизмом передачи возбудителя занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии населения, вследствие высокого уровня распространенности, частоты хронизации, тяжести течения, вовлечения трудоспособной части общества [15, 174, 222, 226, 240]. Известно, что 80% вирусных гепатитов приходится на хронические формы, основными возбудителями которых являются вирусы гепатитов В и С [10, 108, 180]. В Российской Федерации носителями хронического гепатита В являются около 3 млн. человек, число пациентов с хроническим гепатитом С – более 5 млн. человек [28]. В Иркутской области отмечаются более низкие темпы роста заболеваемости хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), при этом основной удельный вес среди гепатитов занимает ХВГ С – 80,1%, на долю ХВГ В приходится 18,1% [115].

Особого внимания заслуживает проблема сочетанного течения хронических вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции, что связано с общими путями передачи данных инфекций [17, 66]. В России зарегистрировано более 1 млн. лиц с положительным результатом на ВИЧ-инфекцию, среди них более 400 тыс. пациентов страдают хроническим гепатитом С и более 60 тыс. – хроническим гепатитом В. В Иркутской области прослеживается сходная тенденция, однако, ХВГ у ВИЧ-инфицированных встречается в 30% случаев: среди 37 тыс. ВИЧ-инфицированных – 28% страдают хроническим гепатитом С и 1% хроническим гепатитом В [122, 161]. Вопрос о влиянии гепатитов на течение ВИЧ-инфекции изучен недостаточно, хотя имеется мнение о том, что гепатит приводит к быстрому прогрессированию ВИЧ-инфекции и развитию СПИДа [14, 91]. Доказана возможность внепеченочной репликации вируса, в частности, в иммунокомпетентных клетках, которые могут становиться резервуаром инфекции, источником реинфицирования гепатоцитов и причиной стойкой иммунной недостаточности [56].

Хронические парентеральные вирусные гепатиты оказывают широкое патологическое воздействие на весь организм, при этом, особого внимания заслуживает репродуктивное здоровье женщин [89, 148, 156]. Установлено, что изменения в системе нейроэндокринной регуляции, по мнению ряда авторов, являются основными патогенетическими механизмами нарушений репродуктивной функции женщин при вирусных гепатитах [155, 157]. Так, данные, полученные в Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, свидетельствуют об увеличении активности гипофизарно-тиреоидного и гипофизарно-яичникового звеньев системы нейроэндокринной регуляции у женщин с вирусными гепатитами [165, 166]. Причем при умеренной степени активности воспалительного процесса, отмечаются наиболее выраженные изменения в данной системе [164]. Кроме того, крайне мало информации о сочетанном влиянии гемоконтактных вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции на репродуктивное здоровье женщин [98]. Имеются лишь отдельные работы, посвященные течению и исходам беременности на фоне данных инфекций [119, 158].

Согласно многочисленным исследованиям, хронический вирусный гепатит является системным воспалительным заболеванием и приводит к изменению состояния многих органов и систем организма, в том числе, основных констант гомеостаза [36, 74, 154]. Отмечено, что при воспалении, в условиях хронической гипоксии клеток и нарушенной циркуляции, появляется целый каскад воспалительных факторов, запускающий процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) биомембран [74]. Кроме того, клетки воспалительного инфильтрата интенсивно продуцируют и накапливают провоспалительные цитокины, протеолитические ферменты и ряд других биологически активных соединений, обладающих прооксидантным действием [52]. Многокомпонентная система антиоксидантной защиты (АОЗ) служит защитным буфером, определяющим переход в патологическое состояние, соответственно, сбой в ее функционировании будет способствовать развитию состояния окислительного стресса и определять степень тяжести заболевания [76]. В настоящее время

остаются не выясненными механизмы развития окислительного стресса и снижения активности АОЗ у женщин, больных ХВГ, а также при их сочетании с ВИЧ-инфекцией (ХВГ/ВИЧ). Кроме того, является актуальной оценка взаимосвязей систем ПОЛ-АОЗ и нейроэндокринной регуляции у больных ХВГ и ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Изучение метаболических аспектов патогенеза ХВГ и ХВГ, сочетанного с ВИЧ-инфекцией у женщин репродуктивного возраста позволит осуществлять не только прогноз течения заболеваний, но и их осложнения, к числу которых относятся нарушения функционирования репродуктивной системы женщин.

В связи с вышеизложенным, целью работы явилось выявление закономерностей изменений системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты для разработки принципов патогенетически обоснованной коррекции антиоксидантной недостаточности при нарушениях менструального цикла у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами В и С, а также при их сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Для решения поставленной цели последовательно решались следующие задачи:

1. Определить особенности состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты женщин, больных ХВГ В и С, а также при их сочетании с ВИЧ-инфекцией.
2. Выявить изменения в содержании компонентов процессов липопероксидации у пациенток с ХВГ В и С, а также ХВГ В и С, сочетанными с ВИЧ-инфекцией, в зависимости от степени активности воспалительного процесса.
3. Установить значимость изменений в функционировании системы АОЗ в развитии нарушений менструального цикла у пациенток с ХВГ В и С, а также при их сочетании с ВИЧ-инфекцией.

4. Провести анализ характера взаимосвязей показателей систем ПОЛ-АОЗ и нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С и в сочетании с ВИЧ-инфекцией.
5. Разработать принципы патогенетически обоснованной коррекции антиоксидантной недостаточности при нарушениях менструального цикла у пациенток исследуемых групп.

### **Научная новизна:**

Впервые установлены особенности состояния системы ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С и ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией, заключающиеся в увеличении активности реакций липопероксидации, на фоне снижения активности системы АОЗ.

Доказано, что как у женщин, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами, так и у таковых с сочетанной ВИЧ-инфекцией, с повышением степени активности воспалительного процесса отмечается более выраженный окислительный стресс.

Получены новые данные о сопряженности антиоксидантной недостаточности и развития нарушений менструального цикла (НМЦ) у пациенток с ХВГ и ХВГ/ВИЧ и показано, что наиболее высокая частота встречаемости НМЦ отмечается у пациенток с сочетанной ВИЧ-инфекцией и недостаточностью антиоксидантных факторов.

Впервые установлены наиболее значимые показатели систем липопероксидации и нейроэндокринной регуляции у пациенток с ХВГ и в сочетании с ВИЧ-инфекцией, что позволило их отнести в группы риска развития НМЦ.

Патогенетически обоснованным принципом коррекции антиоксидантного статуса у пациенток с ХВГ и НМЦ является применение препаратов  $\alpha$ -токоферола, у пациенток с ХВГ и ВИЧ – ретинола.

На основе полученных результатов разработана концептуальная схема формирования окислительного стресса у пациенток с ХВГ и ХВГ/ВИЧ.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты настоящей работы вносят вклад в теорию адаптации при хронических парентеральных вирусных гепатитах с учетом наличия сочетанной инфекции с ВИЧ, а также степени активности воспалительного процесса.

Учитывая патогенетическую значимость дисбаланса оксидантной и антиоксидантной систем в обеспечении общего гомеостаза организма, при прогрессировании хронических парентеральных вирусных гепатитов необходима своевременная диагностика проявлений окислительного стресса и эффективная коррекция его с помощью антиоксидантной терапии.

Полученные результаты могут быть использованы при составлении методических рекомендаций для практического здравоохранения, в разработке новых схем лечения хронических парентеральных гепатитов и при прогнозировании нарушений менструальной функции при данных патологических состояниях.

### **Методология и методы исследования**

Использованы спектрофотометрические (определение уровня субстратов и продуктов липопероксидации, параметров антиоксидантной защиты), спектрофлуориметрические (определение концентрации продуктов липопероксидации, параметров антиоксидантной защиты), иммуноферментные (определение содержания гормонов), статистические методы исследования. Указанные методы были применены при обследовании 44 женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами В и С, 27 женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией и 28 практически здоровых женщин репродуктивного возраста.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. У женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами В и С, а также при их сочетании с ВИЧ-инфекцией, отмечается дисрегуляция в системе «перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита», особенно выраженная при наличии коинфекции с ВИЧ. Степень патологических сдвигов в системе липопероксидации у пациенток с ХВГ



и ХВГ/ВИЧ находится в прямой зависимости от активности воспалительного процесса в печени.

2. У пациенток с ХВГ В и С и ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией недостаточность антиоксидантных факторов ассоциируется с высокой частотой нарушений менструальной функции.

3. Патогенетически обоснованным принципом коррекции антиоксидантной недостаточности при нарушениях менструального цикла у пациенток с ХВГ В и С является применение препаратов содержащих  $\alpha$ -токоферол, а для пациенток с ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией – ретинол.

### **Степень достоверности**

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом исследований, выполненных с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

**Апробация результатов работы** проведена на расширенном заседании Ученого совета ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Основные материалы диссертации представлены:

– на I Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии». г. Иркутск, 24 октября 2014 г.;

– на XVI Всероссийском научном форуме Мать и Дитя, г. Москва, 22-25 сентября 2015г.;

– на X Юбилейном Международном конгрессе по репродуктивной медицине, г. Москва, 19-22 января 2016г.;

– на Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням, г.Москва, 28-30 марта 2016г.;

– на XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», г. Москва, 11-14 апреля 2016г.;

– На IV Конгрессе «Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням», г. Санкт-Петербург, 18 - 20 мая 2016г.;

– на Всероссийской конференции и Школе – семинаре с международным участием «Роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе распространенных патологий», г. Иркутск, 5-9 сентября 2016г.;

– на V-й Юбилейной Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты репродуктологии», Иркутск, 16-17 сентября 2016г.;

– на II Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии», г. Иркутск, 28 октября 2016г.

**Публикации:**

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, из которых 10 в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобразования и науки РФ.

**Объем и структура диссертации:**

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы (174 отечественных и 74 иностранных источников). Текст диссертации иллюстрирован 17 рисунками и 8 таблицами.

## ГЛАВА 1

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ И ИХ СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе хронических парентеральных вирусных гепатитов

В настоящее время вирусные гепатиты с парентеральным (гемоконтактным) механизмом передачи возбудителя занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии населения [15, 169, 174, 222, 226, 240, 243]. Распространенность парентеральных вирусных гепатитов обусловлена высоким уровнем заболеваемости, склонностью к хронизации с возможным переходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, вовлечением в эпидемический процесс наиболее трудоспособной части населения, высокой стоимостью терапии, а также стремительным ростом наркомании [120, 167, 243]. В последние десятилетия под влиянием социально-экономических условий в структуре заболеваемости данной патологией увеличилось доленое участие подростков, молодых людей и уменьшилась доля детей и старших групп взрослых [135]. Неблагоприятным признаком является увеличение процента женщин репродуктивного возраста [111].

К гепатитам с парентеральным путем передачи относят вирусные гепатиты В, С, D и G [134, 172, 189, 218]. Для всех типов характерны общие патогенетические процессы в печени в виде цитолитического, холестатического и иммуновоспалительного синдромов [143]. Наиболее распространенными являются гепатит В и С, а также микст-гепатиты В+С [96, 151]. Именно они являются основными причинами хронизации гепатита, цирроза печени, рака печени и первичных гепатоцеллюлярных карцином [9, 128, 133]. Одним из

неблагоприятных исходов парентеральных вирусных гепатитов является их быстрый переход из острой в хроническую форму [133, 168].

ХВГ – это прогрессирующее фибролитическое заболевание печени, с длительностью более 6 месяцев, долгие годы протекающее бессимптомно, приводящее к циррозу и/или гепатоцеллюлярной карциноме через 10-20 лет после начала заболевания [6, 169]. Основными возбудителями ХВГ являются вирусы гепатитов В и С [146]. При постановке диагноза ХВГ используются данные по этиологии заболевания, уровню виремии и наличию вирусной репликации, степени активности (оценка тяжести и остроты процесса) и стадия (оценка прогрессирования) [48, 212].

По данным ВОЗ, в мире ежегодно насчитывается 350 млн. человек, инфицированных вирусом гепатита В. В России носителей вируса – более 3 млн [28]. Приблизительно 780 тыс. человек умирают ежегодно от инфекции гепатита В, 650 тыс. от цирроза и рака печени в результате хронической инфекции гепатита В и еще 130 тыс. от острого гепатита В. В последние годы 70-80% заболевших гепатитом В – молодые люди от 15 до 29 лет. В Иркутской области прослеживается такая же тенденция роста среди больных ХВГ В [159]. Распространенность хронического гепатита С в мире составляет около 180 миллионов человек [133]. За последнее десятилетие заболеваемость в Российской Федерации стремительно увеличивается и составляет более 5 миллионов [28]. ХВГ С по-прежнему встречается чаще, чем ХВГ В [44, 114, 159]. Статистика показывает, что гепатитом С болеет в основном трудоспособное население в возрасте от 20 до 40 лет [116]. В Иркутской области аналогичная тенденция распространенности хронической формы вирусного гепатита С [159].

В Иркутской области более 2% всех хронических гепатитов региона составляют микст-гепатиты В+С [159]. В последние годы заболеваемость хроническими формами данных инфекций в Иркутской области возросла – на 1,0% в 2013 г., при этом заболеваемость ХВГ В снизилась на 6,3%, а заболеваемость ХВГ С возросла на 5,6% по сравнению с 2012 г. Однако показатели заболеваемости ниже, чем по стране [114, 115]. По данным

эпидемиологических исследований, в области отмечаются более низкие темпы роста заболеваемости хроническими вирусными гепатитами, чем по Российской Федерации в целом [8, 115, 161]. Среди всех хронических гепатитов в Иркутской области основной удельный вес занимает ХВГ С – 80,1%, а на долю ХВГ В приходится 18,1%. Так как хронические формы гепатита С в Иркутской области регистрируются на более низком уровне, чем в целом по России, а уровень заболеваемости острым вирусным гепатитом достаточно высок, некоторые исследователи полагают, что имеет место гиподиагностика ХВГ С [8, 161].

Хронический гепатит В – заболевание печени, характеризующееся длительным воспалением, которое может протекать без изменений или регрессировать спонтанно или под влиянием лечения, а также может переходить в цирроз и рак печени [140]. Вероятность хронизации вирусного гепатита В зависит от возраста, в котором происходит инфицирование человека [80]. Передача вируса гепатита В осуществляется исключительно парентеральным (гемоконтактным) путем [23]. Наиболее актуальны естественные пути передачи: половой и вертикальный [37].

Возбудитель гепатита В – вирус гепатита В содержит ДНК, имеет диаметр 42–45 нм и состоит из внешней оболочки и сердцевины (нуклеокапсид) и относится к семейству гепаднавирусов. Вирус высоко устойчив во внешней среде, к воздействию физических и химических факторов, и может сохраняться 3 месяца при комнатной температуре и годами в замороженном виде [56, 125, 143].

Патогенез вирусного гепатита В характеризуется последовательностью трех стадий: иммунной толерантности, иммунного клиренса и фазы постинфекционного иммунитета. В случае перехода заболевания в хроническую форму фаза иммунного клиренса переходит в фазу иммунного контроля с последующими реактивациями [196, 204, 232].

Неполноценность адаптивного иммунного ответа приводит к сохранению вирусной репликации. Высокая вирусная нагрузка у взрослых является главным фактором, способствующим хронизации вирусного гепатита В [214, 231, 244]. Количество вирусных частиц стабилизируется, когда ослабевает иммунный ответ

и инфекция переходит в хроническую форму. Впоследствии возможен переход в фазу иммунного контроля, при которой сохраняется возбудитель в ткани печени, при этом отсутствуют признаки некровоспалительного процесса. У взрослых хронический вирусный гепатит В формируется лишь в 5-10% случаев [52, 175, 216, 220]. Главный патогенетический фактор при вирусном гепатите В — гибель зараженных гепатоцитов вследствие атаки собственными иммунными агентами. Массивная гибель гепатоцитов приводит к нарушению функций печени, прежде всего детоксикационной и синтетической [9].

Парентеральный вирусный гепатит С, как и В, относится к антропонозным нетрансмиссивным парентеральным вирусным инфекциям [16, 21]. Вирус гепатита С содержит РНК, его размеры около 50 нм, он покрыт липидорастворимой оболочкой и относится к семейству флавивирусов. Геном кодирует структурные и неструктурные белки. Вирус генетически неоднороден: выделяют 6 генотипов вирусного гепатита С, имеющих множество субтипов, которые отличаются по географии распространения. Основным свойством этого возбудителя является высокая изменчивость и способность к внепеченочной репликации, а также низкая иммуногенность. Во внешней среде возбудитель нестойк (его устойчивость к инаktivации ниже, чем у вирусного гепатита В, но выше, чем у ВИЧ) [56, 125, 143].

Передача гепатита С половым путем менее интенсивна, чем при гепатите В — всего в 6% случаях. Вертикальный путь передачи происходит только в 3-6% случаев, степень риска резко возрастает при наличии у матери сопутствующей ВИЧ-инфекции [17]. Более низкая активность механизмов передачи возбудителей этой инфекции компенсируется длительной вирусемией инфицированных и частотой хронизации, что приводит к увеличению численности «вирусоносителей». Характерной особенностью вируса гепатита С является его значительная генетическая изменчивость, быстрая замещаемость нуклеотидов [57, 180]. При развитии патологического процесса возможно одновременное образование и существование множества иммунологически различающихся антигенных вариантов вируса, которые обладают значительными возможностями

адаптации, что и позволяет ему избегать действия иммунной системы хозяина. Иммунной неприкосновенности благоприятствует и тот факт, что вирус способен реплицироваться в иммунокомпетентных клетках, в том числе макрофагах [202]. В среднем через 20-25 лет у 20-30% больных ХВГ С развивается цирроз печени [203, 208].

Главное условие развития инфекции – проникновение вируса в клетку, в которой в дальнейшем происходит репликация [59, 201, 228, 229]. При вирусном гепатите С не происходит интеграции патогенна с геномом пораженных клеток. Возбудитель гепатита С обладает слабой иммуногенностью, поэтому наблюдается слабовыраженный гуморальный ответ [213, 208]. В генезе поражения печени при хроническом гепатите С присутствуют прямой цитопатический эффект вируса и иммунологически опосредованное поражение гепатоцитов, реализующееся в цитотоксическом действии лимфоцитов на вирусосодержащие клетки-мишени, а также в развитии перекрестных аутоиммунных реакций, связанных со сходством белковых структур вируса и клеток печени [121].

В патогенезе поражения печени при ХВГ С ведущую роль играет Т-клеточный иммунный ответ. Характер иммунного ответа зависит от преобладающего участия Т-хелперов 1 типа, либо 2 типа. Активация первых вызывает развитие иммунного ответа по клеточному типу, а преобладание цитокинов вторых – к хронизации инфекционного процесса [21, 146]. Основной мишенью вирусного гепатита С являются гепатоциты. Вирусный гепатит С способен самостоятельно подавлять активность Т-лимфоцитов. При этом возникает Т-клеточная энергия, способная вызвать хронизацию гепатита С [60, 206]. Период инкубации гепатита С проходит от 2 недель до полугода. Наиболее часто клинические проявления наступают через 1,5-2 месяца. В большинстве случаев никаких клинических проявлений болезни при первичном заражении не возникает и наблюдается длительное латентное течение заболевания, постепенно прогрессируя приводящее к циррозу печени и/или первичной гепатоцеллюлярной карциномы [177, 223].

Изучением проблемы ХВГ занимаются многие отечественные и зарубежные авторы [3, 51, 57, 60, 65, 126, 137, 230]. В своих работах они раскрыли принципиальные вопросы этиологии, патогенеза, верификации диагноза, течения и исходов парентеральных вирусных гепатитов. Несмотря на это, актуальными в России остаются вопросы ранней диагностики и лечения, а также повышения качества оказания медицинской помощи больным парентеральными гепатитами и профилактика этих заболеваний, и, не менее важное, прогнозирование течения и исходов хронических гепатитов [63, 64, 65]. В настоящее время имеющиеся сведения о прогностической роли факторов, влияющих на процессы хронизации вирусных гепатитов В и С, противоречивы [51, 149].

Очевидно, что комплексный подход и взаимодействие врачей разных специальностей в диагностике и мониторинге развития хронических форм парентеральных вирусных гепатитов важен для точной постановки диагноза, назначения эффективного лечения и прогнозирования развития заболевания [16, 61, 131, 137, 173].



## **1.2. Особенности патогенеза парентеральных вирусных гепатитов В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией**

В мире ВИЧ-инфицировано около 40 миллионов человек. В Российской Федерации зарегистрировано около 1 миллиона ВИЧ-инфицированных граждан, преобладает половой тип передачи [124]. Меняется соотношение мужчин и женщин в пользу увеличения последних и, следовательно, существенно возрастает актуальность вертикальной передачи этой инфекции [123]. Риск инфицирования возрастает по мере усугубления иммунодефицита у ВИЧ-инфицированной матери и достигает 20% [141]. В общей структуре заболеваемости постоянно возрастает доля женщин, из них 91% - это женщины детородного возраста, среди которых преобладает половой путь передачи инфекции (70,2%) [141]. В Иркутской области ВИЧ-инфицированных более 37 тысяч человек, что составляет свыше 1,5% населения региона. Среди них 55% - мужчины и 45% - женщины.

В последние годы особого внимания заслуживает проблема сочетанного течения вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции. Показатели распространенности смешанной инфекции в различных странах неодинаковы, зависят от места жительства ВИЧ-инфицированных и их принадлежности к группам риска [91]. До недавнего времени в России парентеральное введение наркотиков было основной причиной заражения ВИЧ и гепатитами [124]. Около 2-4 миллионов человек, инфицированных ВИЧ, имеют хронический вирусный гепатит В и 4-5 миллиона имеют хронический вирусный гепатит С [37, 38]. Наиболее часто встречается сочетание ВИЧ-инфекции с гепатитами В и С. Это связано с тем, что данные заболевания являются антропонозными, имеют общие механизмы, а также пути передачи инфекции: контактный – прямой (половой); вертикальный – трансплацентарный, интранатальный (при прохождении через родовые пути), лактационный (при кормлении ребенка грудью); искусственный (артифициальный, кровяной) – гемотрансфузионный (переливание инфицированной крови), инструментальный (при различных медицинских и

немедицинских манипуляциях, к которым относится внутривенное введение наркотиков) [17, 56, 66].

ВИЧ-инфекция – медленно прогрессирующее вирусное инфекционное заболевание, поражающее иммунную систему. В итоге организм становится высоко восприимчив к оппортунистическим инфекциям и опухолям, которые приводят к гибели больных [160].

Возбудитель - вирус иммунодефицита человека относится к семейству РНК - содержащих ретровирусов, подсемейству лентивирусов. ВИЧ генетически и антигенно не однороден – описаны ВИЧ-1 и ВИЧ-2. Выделяют различные субтипы ВИЧ-1. Зрелый вирион ВИЧ – это сферическая частица диаметром около 100 нм, состоящая из сердцевины и оболочки. ВИЧ не устойчив во внешней среде. Одна из наиболее важных особенностей вируса – его высокая изменчивость [14, 17, 66, 91, 123].

В патогенезе ВИЧ-инфекции особое значение имеет уменьшение количества иммунокомпетентных клеток, и в первую очередь Т – хелперов [130, 160]. Зараженные ВИЧ Т-лимфоциты не могут выполнять свою иммунную функцию, при этом, В-клетки перестают синтезировать специфические антитела и начинают производить большое количество неспецифических иммуноглобулинов [129]. Происходит постепенное разрушение иммунной системы, нарушение нормальной реакции на чужеродный агент. Следовательно, любые чужеродные антигены, попавшие в организм, попадают в благоприятные условия, человек зараженный ВИЧ становится беззащитен перед микроорганизмами, в том числе и оппортунистические инфекции [14]. Зачастую, в процесс вовлекается нервная система. Поражение клеток нейроглии приводит к функциональным, а затем и трофическим повреждениям нейронов, ткани мозга, нарушению мозговой деятельности, в конечном итоге, развитию слабоумия (СПИД-деменции). У многих ВИЧ-инфицированных имеются функциональные и морфологические изменения спинного мозга и периферической нервной системы [14, 17].

ВИЧ и вирусный гепатит В имеют между собой много общего, несмотря на то, что геном последнего представлен кольцевой двухцепочечной ДНК. После

проникновения в гепатоцит вирусная ДНК встраивается в геном хозяина и транскрибируется с образованием полных РНК-копий. После этого вирусная ДНК-полимераза, действуя как обратная транскриптаза, синтезирует на матрице РНК новую ДНК, кодирующую вирусные белки. Обратная транскрипция подавляется нуклеозидными и нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы. Встраивание вируса в геном гепатоцитов и лимфоцитов CD4 макроорганизма препятствует его полному уничтожению. ВИЧ и вирусный гепатит В сходны также по механизмам приобретения лекарственной устойчивости [37, 91].

Биологические свойства вирусного гепатита С, которые характеризуются его высокой изменчивостью и слабой иммуногенностью, обуславливают слабый иммунный ответ, не обеспечивающий контроль над инфекционным процессом. Как и у больных гепатитом В, при гепатите С возможна внепеченочная репликация, в частности, в периферических мононуклеарах, в клетках костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, что играет важную роль в хронизации. Существенное значение в патогенезе хронического гепатита С отводится аутоиммунным процессам. В прогрессировании хронического процесса, перехода его в цирроз и гепатокарциному главную роль играют иммунопатологические факторы и процессы со стороны организма человека, запущенные возбудителем. Это является ключевым отличием гепатита С от гепатита В [38].

Таким образом, сочетание таких социально-значимых парентеральных инфекций, как ХВГ В и/или С и ВИЧ-инфекция, представляют собой серьезную медико-социальную проблему. Каждое из этих заболеваний отягощает течение друг друга и значительно осложняет лечение [22].

### **1.3. Функционирование репродуктивной системы у женщин с парентеральными вирусными гепатитами**

Доказано, что при неблагоприятных воздействиях, как внешних, так и внутренних, в первую очередь страдает репродуктивная система женщины и механизмы ее регуляции [18, 25, 118, 136, 239]. Наличие вирусных гепатитов может негативно отражаться на состоянии репродуктивной системы, начиная с пубертата [13, 63, 181]. Отмечено, что вирусные гепатиты вызывают изменения в системе нейроэндокринной регуляции, тормозящие пубертатное развитие и препятствующие наступлению половой зрелости [70, 72, 92, 117]. Чувствительность к различным факторам, в том числе системным инфекционным заболеваниям лежит в основе нарушений менструального цикла у подростков [20].

Заболевания печени вирусной этиологии у женщин репродуктивного возраста представляют риск как для ее здоровья, так и для здоровья ее потомства [119]. Риск инфицирования ребенка вирусами гепатита при наличии активной вирусной инфекции у матери является основной проблемой в ведении больных вирусными гепатитами женщин, так как перинатальный путь инфицирования является одним из основных путей распространения ХВГ В [62, 71, 127]. В связи со значительно более низкой инфекционностью ХВГ С роль перинатального инфицирования в распространении этой инфекции меньше, чем у ХВГ В, однако все же возможность перинатального пути инфицирования ХВГ С неоднократно доказана [108, 138]. Течение вирусного гепатита у беременных имеет свои особенности [65, 158]. Хроническая инфекция характеризуется, как правило, низкой активностью и редкостью обострений, которые наблюдаются чаще в первой половине беременности или после ее разрешения и проявляются нарастанием лабораторных признаков цитолиза. Во второй половине беременности за счет гиперкортицизма активность печеночного процесса нередко снижается, поскольку повреждение печени при вирусном гепатите преимущественно иммуноопосредовано [78, 109]. Если до наступления

беременности у пациентки появляются признаки усиления печеночного процесса и/или холестаза, либо диагностируется цирроз печени с признаками портальной гипертензии, то во время беременности это может привести к развитию обострения или осложнений заболевания печени [62].

При тяжелой форме вирусного гепатита В в овуляционном пике регистрируются наиболее высокие показатели эстрадиола ( $E_2$ ), лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), а также билирубина, иммуноглобулинов и активности АЛТ [50]. От содержания  $E_2$  и ЛГ в крови зависят показатели гуморального иммунитета и пигментного обмена, что немаловажно при вирусном гепатите [50]. Изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, по мнению большинства авторов, являются основными патогенетическими механизмами нарушений репродуктивной функции женщин при вирусных гепатитах [90, 153, 164, 170, 194, 221]. Доказано, что нарушения функции печени способствуют изменениям в функционировании системы нейроэндокринной регуляции, поскольку здесь проходит метаболизм многих гормонов [64, 152, 191].

Данные, полученные в Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, свидетельствуют об увеличении активности гипофизарно-тиреоидного и гипофизарно-яичникового звеньев системы нейроэндокринной регуляции у женщин с вирусными гепатитами [164, 245]. Причем при умеренной степени активности воспалительного процесса отмечаются наиболее выраженные изменения в данной системе. Выявлены наиболее информативные показатели нейроэндокринной системы (свободный трийодтиронин, индекс трийодтиронин /свободный трийодтиронин, тестостерон ( $T_c$ ), коэффициент  $T_c/E_2$ ), которые могут являться дополнительными критериями для отнесения женщин, больных ХВГ, в группу риска развития НМЦ [170].

Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор четко не определено, каким образом заболевание хроническими парентеральными вирусными гепатитами может влиять на состояние системы нейроэндокринной регуляции и репродуктивную функцию женщин [164, 170].

#### **1.4. Механизмы свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты организма в норме и при различных патологических состояниях**

Ведущим метаболическим звеном в жизнедеятельности клетки является энергетический обмен, который необходим для реализации большого количества энергозависимых процессов. В нормальных физиологических условиях закон поддержания энергетического гомеостаза сохраняется на уровне целого организма. Для этого предполагается наличие специализированных регуляторных систем, осуществляющих контроль за энергозатратными и энергосинтезирующими процессами, а их дисрегуляция, в свою очередь, может быть причиной развития патологических состояний [79].

Дыхание клеток служит основным механизмом энергообеспечения человека, животных, аэробных бактерий. Помимо этого, дыхание выполняет также другие биологические функции, такие как, образование промежуточных продуктов одноэлектронного или двухэлектронного восстановления молекулы  $O_2$  – супероксидных радикалов, перекись водорода и гидроксильных радикалов [7, 26, 31, 32, 219]. Продукты, образующиеся в ходе одноэлектронного восстановления кислорода, называются активными формами кислорода (АФК), и являются свободными радикалами или прооксидантами [19, 29, 55, 107, 139, 186, 187]. При нормальном течении метаболизма и адекватном функционировании систем антиоксидантной защиты кислородные радикалы не накапливаются в клетке и не представляют опасности для организма. В норме небольшое количество свободных радикалов присутствует в организме, и здоровый иммунитет контролирует их деятельность и сам способствует их появлению, так как они необходимы для разрушения вирусов и бактерий, для активизации необходимых ферментов, для производства важнейших гормонов, а также для производства энергии и нужных человеку субстанций.

Состояние длительного избыточного образования АФК называется окислительным стрессом, и опасно возможностью возникновения ряда

патологических изменений [32, 205]. АФК способны инициировать перекисное окисление жирных кислот и жирнокислотных остатков в составе липидов, и наиболее интенсивно свободные радикалы образуются при аутоокислении ненасыщенных жирных кислот в процессе ПОЛ [7, 46, 94, 106, 145, 184, 185]. ПОЛ представляет собой физиологический процесс, постоянно протекающий в клеточных мембранах и имеющий цепной, свободнорадикальный механизм [31]. Многие жизненно – важные процессы, такие как перенос электрона флавиновыми элементами, обновление состава липидов биомембран, окислительное фосфорилирование в митохондриях, митогенез, проведение нервного импульса и др. не обходятся без ПОЛ [238]. Активация ПОЛ является физиологической реакцией, принимающей участие в механизмах неспецифической адаптации организма [26], а его продукты выступают в роли «первичного медиатора стресса» [12, 102, 103, 106, 107].

В основе ПОЛ лежат цепные радикальные процессы с вырожденным разветвлением между кислородом и ненасыщенными соединениями, а само аутоокисление липидов начинается с образования свободного радикала как первоначального акта [1, 12]. Окисление липидов приводит к образованию перекисей и увеличению гидрофильности молекул. Вследствие чего появляются молекулы, содержащие сопряженные двойные связи (ДВ.СВ.), а также токсичные и мутагенные альдегиды [54, 39]. Существует мнение, что продукты ПОЛ мембранных структур клеток ингибируют синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты [197] и, благодаря этому, контролируют размножение клеток и рост организмов; участвуют в регулировании проницаемости и липидного состава мембран [200]. Исследователями уделяется пристальное внимание так называемым конечным продуктам ПОЛ – альдегидам и кетонам, которые достаточно стабильны и долго существуют в организме [198]. На функциональную активность фагоцитирующих клеток существенно влияют низкомолекулярные альдегиды (2-алкенали, 4-гидроксиалкенали), они ингибируют развитие дыхательного «взрыва» и продукцию супероксидного

радикала [246], фагоцитоз в моноцитах и нейтрофилах [225], обладают высокой хемотаксической активностью [195].

При физиологических условиях в организме имеется постоянный баланс между уровнем свободных радикалов (оксидантов) и активностью системы АОЗ [1]. Исходя из литературных материалов, можно утверждать, что антиоксидантная система защиты является иерархической и осуществляется не менее чем на трех разных уровнях: антикислородном, антирадикальном, антиперекисном. Для защиты от АФК в процессе эволюции выработались специализированные системы ферментативных антиоксидантов, к которым относятся – супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионзависимые пероксидазы и трансферазы, которые катализируют реакции с активными формами кислорода с образованием неактивных соединений и участвуют в нейтрализации перекисей [227]. Все они характеризуются высокой специфичностью действия, клеточной и органной локализацией, использованием металлов в качестве катализаторов, таких как медь, цинк, марганец, железо (гемовое) и селен [233]. В настоящее время выделено семейство металлопротеидов СОД, отдельные виды которого отличаются друг от друга особенностями структурной организации, местом локализации в клетках тканей и металлом, входящим в состав активного центра [53]. Общим и уникальным свойством для всех видов СОД являются их полная специфичность по отношению к супероксидному радикалу, который подвергается дисмутации с высокой скоростью с образованием перекиси и кислорода, и присутствие металла в активном центре [199]. СОД выступает в качестве стабилизатора структурной организации клеточных мембран, предотвращает лизис эритроцитов, участвуя в поддержании стабильности мембраны и формы эритроцита. При участии фермента каталазы, образовавшаяся перекись водорода разлагается до воды и кислорода. Эта реакция является, так называемой, первой линией защиты от избытка свободных радикалов [1]. Каталаза длительно сохраняет высокую активность, одновременно с этим плохо проникая через мембраны. Однако совместное применение СОД и каталазы очень эффективно защищает клетки от окислительного стресса [32]. Для работы



глутатионзависимых ферментов необходим восстановленный глутатион, который синтезируется преимущественно в печени глутатионсинтетазой или восстанавливается в реакции с глутатионредуктазой [54]. Глутатион является субстратом для глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы и выступает донором атомов водорода для перекиси водорода и липидных перекисей [81;100]. Поддерживает в восстановленном состоянии SH-группы мембранных белков, способствуя сохранению целостности мембраны, нормальному осуществлению транспорта [234]. В клетках присутствует в восстановленной (GSH) и в окисленной (GSSG) формах. GSSG тормозит действие многих ферментов обмена гликогена, гликолиза, синтеза холестерина, активирует ферменты глюконеогенеза, пентозного цикла и т.д., а GSH напротив противостоит этим эффектам. Помимо этого, глутатион может выполнять коферментные функции, участвовать в обмене эйкозаноидов, выступать в качестве резерва цистеина, влиять на биосинтез нуклеиновых кислот и белка, защищать от ксенобиотиков, повышать резистентность клеток к вредным воздействиям [81, 82, 234]. Для инактивации перекиси водорода в клетках существует фермент – Se-содержащая глутатионпероксидаза, катализирующая реакцию восстановления глутатионом любые полиненасыщенные жирные кислоты, в том числе перекисей жирных кислот, холестерина, гормонов, витамина К, ДНК, простагландинов в более стабильные соединения. Глутатионпероксидаза утилизирует перекиси подобно каталазе [83]. Основной функцией глутатионтрансферазы является защита от ксенобиотиков и продуктов ПОЛ посредством их восстановления, присоединения к субстрату молекулы GSH или нуклеофильного замещения гидрофобных групп. Глутатионтрансфераза работает в нормальных физиологических условиях, осуществляя контроль за уровнем липопероксидов. При патологии активируется фосфолипаза А, накапливаются свободные жирные кислоты, подавляющие активность глутатионтрансферазы, и включается глутатионпероксидаза [82, 83, 87]. В связи с тем, что АФК образуются при различных патологических процессах, то исследование ферментов, входящих в АОЗ и продуктов ПОЛ, имеет

важное значение для организма. Активность ферментов АОЗ и определение содержания продуктов ПОЛ успешно применяют для диагностики заболеваний.

Ферментативные антиоксиданты – это средство внутриклеточной защиты, вместе с тем, в водных и липидных фазах ключевую роль играют перехватчики органических радикалов – биоантиоксиданты [24, 132, 178, 209]. Природными антиоксидантами являются ингибиторы процессов окисления: токоферолы, каротиноиды, витамины А, С, К, убихиноны, флавоноиды, церулоплазмин, молочную и мочевую кислоты, стероидные гормоны [86, 190, 192, 193, 224, 248, 237]. Защита организмов от окислительных повреждений осуществляется также специфическими протеолитическими ферментами [176], макрофагами и гепатоцитами, с помощью репарационных систем.

АОЗ представлена веществами и системами, которые находятся во взаимоотношениях и характеризуются антагонизмом и синергизмом действия:  $\alpha$ -токоферол и ретинол [35], аскорбат и тролокс (аналог витамина Е), СОД и каталаза. Данные соединения сочетают антиоксидантную функцию с широким спектром биологического действия, не связанного непосредственно с антиокислительной активностью.

Срыв АОЗ характеризуется развитием свободно-радикальных повреждений разных компонентов клетки и тканей, составляющих синдром пероксидации, и включает следующие изменения: повреждения мембран; инактивацию и трансформацию ферментов; подавление деления клеток; накопление в клетке инертных продуктов полимеризации, например, липофусцина [145, 197, 211]. В настоящее время повышение активности свободнорадикального окисления рассматривается в качестве патогенетического маркера более 200 различных заболеваний, сопровождающихся антиоксидантной недостаточностью: сердечно-сосудистой патологии, атеросклерозе [88], заболеваниях органов дыхания [142], желудочно-кишечного тракта [171], патологии новорожденных [40], гипоталамическом синдроме [144], системной красной волчанке и ревматоидном артрите [45, 58], аллергических реакциях [97], у больных инсулинзависимым сахарным диабетом [11, 95, 113], в патогенезе рассеянного склероза и при

неврологической патологии [93], некоторых осложнениях беременности [76] и т.д.

Многочисленные российские и зарубежные исследования указывают на тесную взаимосвязь гормональных и метаболических нарушений, а именно, повышенной интенсивности ПОЛ и антиоксидантной недостаточности в патогенезе многих заболеваний, в том числе репродуктивных нарушений [2, 12, 76, 101, 144, 184].

У женщин фертильного возраста при воспалительных заболеваниях репродуктивной системы наблюдается интенсификация процессов липопероксидации, на фоне антиоксидантной недостаточности [163]. Многочисленные исследования посвящены изучению окислительного стресса при развитии эндометриоза, ассоциированного с бесплодием [241, 242, 245]. Также, много внимания уделяется исследованию процессов свободнорадикального окисления у пациенток с нейроэндокринными заболеваниями, приводящими к нарушению репродуктивной функции, таким как гипоталамический синдром [112, 150]. Он характеризуется нарушением гормональной функции надпочечников и яичников, проявляющемся гиперпролактинемией, гиперкортизолемией, гиперлептинемией, а также увеличением соотношения ЛГ/ФСГ и содержания тестостерона [144, 182]. В различных исследованиях особенности процессов ПОЛ-АОЗ у женщин с гипоталамическим синдромом рассматривались с многочисленных позиций: в зависимости от возраста, индекса массы тела, характера гормональных нарушений, нарушений овариальной функции, но все они характеризовались активацией процессов липопероксидации, сопровождающейся снижением резервов неферментативного и ферментативного звеньев антиоксидантной системы [41, 84, 85, 112, 144, 147].

Также в литературе приводятся данные по исследованию процессов ПОЛ-АОЗ при СПКЯ, при котором происходит активация процессов ПОЛ при снижении резервов АОЗ [4]. В работе Даржаева З.Ю. [43] отмечено наличие положительных корреляционных связей пролактина с общей АОА и первичными продуктами ПОЛ и отрицательной – с малоновым диальдегидом, что может свидетельствовать об

антиоксидантных свойствах этого гормона. Сахарный диабет 1 типа также может приводить к нарушению репродуктивной функции. В работе Даренской М.А. [42] отмечено, что у женщин репродуктивного возраста, больных сахарным диабетом 1 типа в различные возрастные периоды отмечается изменение силы и направленности гормональных и межсистемных взаимоотношений, в том числе и компонентов ПОЛ-АОЗ, и, как следствие, развитие нарушений менструальной функции при недостатке  $\alpha$ -токоферола, GSH, низкой активности СОД, повышенных значениях GSSG. При этом отмечено увеличение диапазона изменений продуктов липопероксидации – диеновых конъюгат (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) и малонового диальдегида.

Таким образом, реакции пероксидации являются неотъемлемым этапом различных метаболических процессов. При этом повышенная интенсивность ПОЛ, в том числе в результате нейрогуморальных сдвигов, в большинстве случаев является либо следствием, либо причиной тех или иных патологических изменений в клетках и тканях.

## **1.5. Состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты при воспалительных процессах**

В патогенезе многих заболеваний ключевую роль играют метаболические нарушения, особенно, активация процесса ПОЛ, так как его усиление приводит к накоплению высокотоксичных продуктов, которые способствуют развитию и поддержанию воспалительных процессов [1, 30]. Любые стрессовые воздействия, токсические соединения, гипоксия, инфекции приводят к усилению процесса липопероксидации [77, 104]. Данная реакция относится к неспецифическим адаптационным реакциям, направленным на мобилизацию функциональных резервов организма, необходимых для поддержания гомеостаза [105, 107]. Препятствует проявлению повреждающего действия свободных радикалов и перекисных соединений сложная многокомпонентная антиоксидантная система, обеспечивающая связывание и модификацию радикалов, а также предупреждение образования или разрушение перекисей [113]. Одним из возможных критериев активности воспалительного процесса может являться состояние системы липопероксидации и АОЗ, поскольку они контролируют состояние клеточных мембран в норме и при патологических состояниях. Равновесие в этой системе обеспечивает нормальную проницаемость мембран и ионный транспорт, регулирует биоэнергетические реакции митохондрий, оказывает влияние на репарацию клеточных мембран, что немаловажно, ведь изменение свойств клеточных мембран – одна из составляющих любого патологического процесса [210, 235]. Рассматривая вирусное поражение печени как воспалительный процесс, можно утверждать, что первичные продукты процессов ПОЛ оказывают существенное влияние на активность развития воспалительной реакции. Развитие окислительного стресса при воспалении индуцирует поступление фагоцитов в очаг воспаления, модулирует их рецепторные свойства и вызывает активацию эндотелия [105]. На начальной стадии воспаления развитие окислительного стресса вызывает вазоконстрикцию, усиливает агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию, при этом продукты ПОЛ стимулируют миграцию в

ткани гранулоцитов и моноцитов, а также вызывают нейроэндокринные изменения на уровне целого организма [73, 145].

Существуют эндогенные и экзогенные источники активных форм кислорода и азота [47]. Повышенное образование свободных радикалов на фоне недостаточности антиоксидантных систем приводит к развитию окислительного стресса, который играет важную роль в развитии хронического воспаления при вирусных гепатитах [59]. Оксиданты оказывают негативное влияние на различные классы биомолекул, инактивируют или модифицируют нуклеиновые кислоты, липиды, протеины [36]. Это связано с тем, что свободные радикалы быстро реагируют с ненасыщенными липидами мембран, способствуя образованию липидных перекисей, и окисляют восприимчивые группы белков и нуклеиновых кислот [67]. Кроме того, активные формы кислорода и азота способствуют формированию дисбаланса в системе протеолиз-антипротеолиз, инактивируя антипротеазы [68]. Низкая активность антиоксидантных ферментов в сочетании с высоким уровнем свободных радикалов способствует рецидивированию и прогрессированию воспаления [49].

Вирус гепатита вызывает иммуноопосредованное повреждение печени, оказывает прямое гепатотоксическое действие, провоцируя окислительный стресс, тем самым усиливает процессы ПОЛ. Следует отметить, что печень состоит из мембран приблизительно на 80%, и ее потенциал определяется, в первую очередь, их нормальным функционированием. Как прямое, так и опосредованное воздействие вируса гепатита на митохондриальные и цитоплазматические мембраны гепатоцитов сопровождается нарушением внутриклеточного метаболизма, а также структуры с образованием разрывов в мембране и может вести к гибели клетки [36, 99, 111, 126]. Матрицу всех биологических мембран составляют фосфолипиды. Мембраны гепатоцитов на 65% состоят из фосфолипидов, которые играют важную роль в организме человека, выполняют множество функций, в том числе структурную функцию, стимуляцию активных ферментных систем, участие в процессах молекулярного транспорта, деления и дифференцировки клетки. Нормальное функционирование

клеточных и субклеточных мембран зависит от целостности их фосфолипидных структур [36, 240, 247].

Повреждения липидного бислоя мембран, сопряженные с изменениями вязкости, являются этапом некротического механизма гибели клеток и, как правило, связаны с активацией липопероксидации. Доказано, что первостепенно пероксидному окислению подвергаются фосфолипиды, содержащие в своем составе значительно больше ненасыщенных жирных кислот, чем нейтральные липиды. Снижение содержания преимущественно легкоокисляемых фосфолипидов при патологии печени обусловлено расходом их в реакциях пероксидации и гидролизом фосфолипазами. Пероксидный и фосфолипазный механизмы повреждения липидов тесно взаимосвязаны и приводят к нарушению целостности липидного бислоя мембран и активации процессов свободнорадикального окисления [26, 36]. Разрушение полиненасыщенных жирных кислот ведет к образованию токсичных и химически активных метаболитов – ТБК-активных продуктов и 4-гидроксиенолальдегида.

В организме повреждающему действию продуктов ПОЛ и активных кислородных радикалов противостоит антиоксидантная система, составляющими которой являются глутатион, антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза глутатиона, металлсвязывающие протеиназы (ферритин и церулоплазмин),  $\alpha$ -токоферол, ретинол, бета-каротин и т. д. Окислительный стресс возникает в случаях нарушения баланса между избыточной продукцией активных форм кислорода и АОЗ [10, 67, 71, 92]. При хронических гепатитах значительный вклад в индукцию окислительного стресса вносит и гиперпродукция фактора некроза опухоли- $\alpha$  [99].

Данные о состоянии антиоксидантной системы у больных хроническими гепатитами противоречивы. Очевидно, это объясняется многокомпонентной структурой, а также многообразием применяемых методик оценки. Отмечено снижение уровней СОД и глутатион в сыворотке крови на фоне повышения показателя ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) [64]. В тоже время, другие авторы находили при этом нормальные показатели общей АОА, вероятно, вследствие

адаптивного повышения других антиоксидантов [36]. Однако активность СОД в мононуклеарах была увеличена, а активность каталазы, пероксидазы и редуктазы глутатиона – была в норме при повышенной способности лимфоцитов к синтезу глутатиона [121]. Экспрессия мРНК СОД в печени не увеличивалась, но была значительно повышена в мононуклеарах периферической крови. Авторы предположили, что печень является органом, не защищенным от окислительного стресса, и это компенсируется заметным увеличением активности антиоксидантов в периферической крови [121, 152].

В значительной степени развитие апоптоза при хроническом гепатите стимулируют изменения прооксидантно-антиоксидантного статуса клеток печени, для которых в стрессовых ситуациях характерна повышенная продукция активных форм кислорода и азота, интенсификация процессов свободно-радикального перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в клеточных мембранах. Итогом этих процессов может стать функциональная недостаточность антирадикальных и антиперекисных механизмов АОЗ, дисфункция электронтранспортной системы митохондрий, нарушение общего окислительно-восстановительного потенциала клеточной системы [87].

В связи с этим остаются актуальными исследования различных аспектов патогенеза развития патологического процесса при хронических вирусных гепатитах. В основе прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени, независимо от этиологического фактора, приводящего к ее повреждению, лежит выделение из разрушенных гепатоцитов биологически активных веществ, активирующих макрофаги печени, а также эндотелий синусоидов, что, в свою очередь, сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и биологически активных веществ. Одним из ранних провоспалительных медиаторов, запускающих целый ряд патологических процессов, является оксид азота [31, 36].

Доказав регуляторную функцию оксида азота в изменении метаболизма в гепатоцитах, сделано предположение о влиянии нитроксида на



жизнеспособность печеночных клеток при заболеваниях данного органа [4, 5]. Важная роль мембран состоит в участии в процессах ПОЛ. Поскольку перекиси липидов являются неотъемлемой частью гомеостаза, и в результате активации свободнорадикального окисления накапливаются и существенно изменяют функциональные свойства клеточных мембран, они являются одной из наиболее распространенных причин мембранодеструкции, в том числе при заболеваниях печени [36, 121].

Выяснение функциональной роли молекулы оксида азота и процессов липопероксидации в жизнедеятельности гепатоцитов и других клеток печени является актуальным, поскольку индукция оксида азота в печени является многоступенчатым процессом со сложным уровнем регуляции, механизмы которого окончательно не изучены, а процессы ПОЛ лежат в основе патогенеза ХВГ. Использование озона для коррекции вышеуказанных процессов является многообещающим направлением, ввиду того, что его патогенетический эффект определяется высоким окислительно-восстановительным потенциалом [36, 131].

Таким образом, данные литературного обзора доказывают наличие системного влияния ХВГ и, в особенности, ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией на организм женщины. При этом многие вопросы патогенеза вирусных гепатитов и сопутствующих им нарушений репродуктивной системы остаются не выясненными. В связи с чем, является актуальным изучение фундаментальных аспектов данных патологических состояний.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

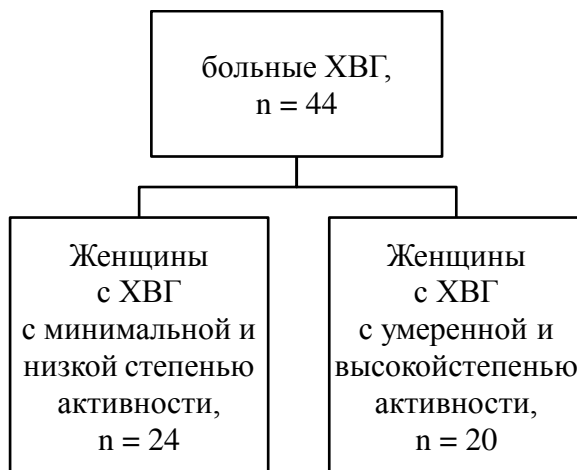
### 2.1. Характеристика клинических групп

Работа выполнена на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (директор – д. м. н., профессор РАН Л.В. Рычкова) в лаборатории патофизиологии (зав. лабораторией – д.б.н. Л.А. Гребенкина) и лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы (зав. лабораторией – д.м.н., профессор Л.Ф. Шолохов) в период с 2009 по 2014 год. Клиническое обследование женщин, больных вирусными гепатитами В и С и ВИЧ – инфекцией, проводилось в гепатологическом отделении ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» г. Иркутска (главный врач – к. м. н., В. А. Хабудаев). Включение пациенток в исследование, а также взятие биологического материала проводилось при поступлении больных в клинику до начала терапии.

1 группа («ХВГ») была сформирована из 44 пациенток с подтвержденным диагнозом ХВГ В и/или С (средний возраст  $28,9 \pm 7,5$  лет). Диагноз ХВГ выставлялся при обследовании впервые на основании эпидемиологических, клинических данных и подтвержден обнаружением специфических антител методом ИФА. Из исследования были исключены лица, злоупотребляющие алкоголем или лекарственными средствами, наркозависимые, курящие, страдающие психической патологией, туберкулезом, сахарным диабетом, выраженной соматической патологией, онкологическими заболеваниями, беременные и кормящие грудью, а также ВИЧ-инфицированные и лица, работающие на вредном производстве.

В группу входило 19 женщин, больных хроническим парентеральным вирусным гепатитом В; 22 женщины, больные хроническим парентеральным вирусным гепатитом С и 3 женщины, больные хроническим парентеральным вирусным микст-гепатитом В+С.

В зависимости от степени активности воспалительного процесса женщины, больные ХВГ, были разделены на две группы: группа пациенток с минимальной и низкой степенью активности ХВГ (24 человека) и группа пациенток с умеренной и высокой степенью активности ХВГ (20 человек) (рис. 1).



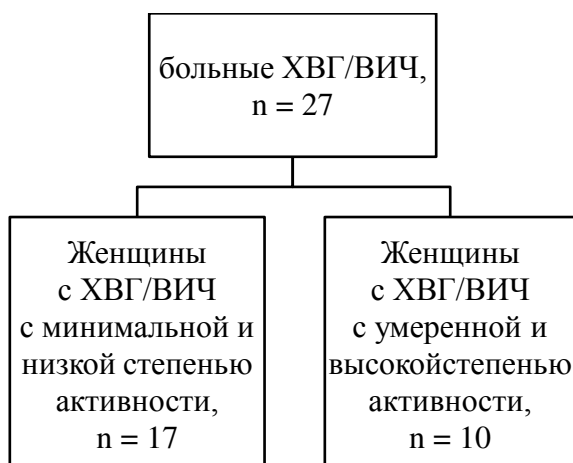
**Рисунок 1** – Схема деления группы больные ХВГ на подгруппы в зависимости от степени активности процесса

2 группа («ХВГ/ВИЧ») была сформирована из 27 пациенток с подтвержденным диагнозом ХВГ В и/или С и ВИЧ-инфекции 1 типа в стадии 4А и 4В (средний возраст  $31,7 \pm 3,5$  лет). Диагноз выставлен при обследовании впервые на основании эпидемиологических, клинических данных и подтвержден обнаружением специфических антител методом ИФА и иммунного блотинга к белкам ВИЧ 1 типа. Критерии исключения были те же, что в группе с ХВГ и пациентки ранее не получали антиретровирусную терапию.

В группу входило 6 женщин, больных хроническим парентеральным вирусным гепатитом В и ВИЧ-инфекцией; 10 женщин, больных хроническим парентеральным вирусным гепатитом С и ВИЧ-инфекцией и 11 женщин, больных хроническим парентеральным вирусным микст-гепатитом В+С и ВИЧ-инфекцией.

Аналогично группе больных ХВГ женщины, больные ХВГ/ВИЧ были разделены на две группы по степени активности воспалительного процесса: группа пациенток с минимальной и низкой степенью активности ХВГ (17

человек) и группа пациенток с умеренной и высокой степенью активности ХВГ (10 человек) (рис. 2).



**Рисунок 2** – Схема деления группы больные ХВГ/ВИЧ на подгруппы в зависимости от степени активности процесса

Контрольную группу («контроль») составили 28 практически здоровых женщин (средний возраст  $30,8 \pm 2,9$  лет) без нарушений менструального цикла. Контрольная группа была сформирована из женщин, проходящих плановое гинекологическое и эндокринологическое обследование в Центре инновационной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

В работе с обследуемыми пациентами были соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2013 ред.)). Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела и социальному статусу.

Также была проведена оценка частоты нарушений менструального цикла в исследуемых группах, до заболевания вирусным гепатитом у обследованных женщин НМЦ отмечено не было. Было выделено 7 типов НМЦ и проявлялись они в виде аменореи (9 женщин с ХВГ и 4 женщины с ХВГ/ВИЧ), олигоменореи (2 женщины с ХВГ и 7 женщин с ХВГ/ВИЧ), опсоменореи (5 женщин с ХВГ и 1 женщина с ХВГ/ВИЧ), олигоопсоменореи (4 пациентки с ХВГ/ВИЧ), полименореи (5 пациенток с ХВГ), дисменореи (1 женщина с ХВГ), а также аменореи, совмещенной с опсоменореей (1 пациентка с ХВГ/ВИЧ).

Анализ нарушений менструального цикла в исследуемых группах показал их наличие у 50% больных ХВГ и у 63% больных ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией. По результатам частотного анализа было выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости пациенток с олигоменореей и олигоопсоменореей в группе женщин с ВИЧ-инфекцией (табл. 1).

**Таблица 1** – Частота встречаемости различных типов нарушений менструального цикла у женщин, больных ХВГ и ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией (%)

Тип НМЦ	Доля больных ХВГ (n=44), %	Доля больных ХВГ/ВИЧ (n=27), %	F
Аменорея	40,9	23,5	p=0,754
Олигоменорея	9,1	41,2	p=0,022
Опсоменорея	22,7	5,9	p=0,397
Олигоопсоменорея	0	23,5	p=0,018
Полименорея	22,7	0	p=0,149
Дисменорея	4,6	0	p=1,000
Аменорея; опсоменорея	0	5,9	p=0,380

**Примечание:** p – статистически значимые различия

## 2.2. Методы исследования

**Методы стандартного клинического обследования:** сбор анамнеза, общеклиническое обследование и консультация узких специалистов (гинеколога, эндокринолога) для выявления сопутствующих заболеваний. Всем обследуемым женщинам проводилось физикальное обследование, пальпация края печени, селезенки, осмотр молочных желез, наружных половых органов. Объективный осмотр включал оценку параметров физического развития, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений; осмотр кожи и склер для оценки наличия или отсутствия геморрагий, желтухи, отеков.

Для оценки остроты воспалительного процесса врачом-гепатологом было назначено гистологическое исследование, с определением степени активности ХВГ. Была использована классификация степени активности хронического гепатита, с оценкой индекса гистологической активности по Knodell и соавт. [212]. Данный индекс учитывает в баллах морфологические компоненты хронического гепатита: перипортальные некрозы, внутридольковые фокальные некрозы, дистрофию гепатоцитов, воспалительный инфильтрат в портальных трактах, фиброз [48, 138, 188, 212, 215, 230]. В соответствии с количеством баллов была установлена соответствующая степень активности воспалительного процесса: минимальная, низкая, умеренная или высокая [48, 138].

**Лабораторные методы исследования.** В качестве материала для лабораторных исследований использовали сыворотку, плазму крови и гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Забор крови производился в гепатологическом отделении ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» г. Иркутска и в Центре инновационной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Кровь бралась с помощью одноразовых вакуумных систем из локтевой вены, после 15-минутного отдыха, натощак, с 8 до 9 часов утра, с учетом фаз менструального цикла (на 3-9 день менструального цикла) или на фоне аменореи, до проведения лечения. После взятия венозная кровь была своевременно

доставлена в лабораторию. При комнатной температуре время доставки не превышало 60 мин после взятия крови. В случаях, когда доставка крови осуществлялась в течение дня, она хранилась при температуре от плюс 4 °С до плюс 6 °С (в холодильнике) и далее в специальных транспортных контейнерах доставлялась в лабораторию.

Сыворотку крови для исследований получали путем центрифугирования пробирок при 3000 об/мин в течение 10 минут. Полученная сыворотка хранилась в одноразовых пробирках типа Eppendorf при минус 25 °С, размораживание при необходимости производили не более одного раза.

### **Определение субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ**

#### **Субстраты с сопряженными двойными связями (ДВ. СВ.), диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КД и СТ)**

Принцип метода [34] основан на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 220 (ДВ.СВ.), 232 (ДК), 278 (КД и СТ) нм. Измерения производились на спектрофотометре СФ - 56.

Для расчета ДК использовался молярный коэффициент экстинкции:  $K=2,2 \cdot 10^5$  Моль<sup>-1</sup> См<sup>-1</sup>.

Содержание двойных связей и кетодиенов и сопряженных триенов выражали в усл.ед., диеновых конъюгатов в мкмоль/л.

#### **ТБК-активные продукты (ТБК-АП)**

Метод основан [33] на том, что при нагревании в кислой среде часть продуктов ПОЛ, относящихся к классу эндоперекисей, разлагается с образованием малонового диальдегида (МДА), связывание молекулы которого с двумя молекулами ТБК приводит к формированию окрашенного комплекса.

Реакцию проводили под контролем внутреннего и внешнего стандарта, используя контрольный (0,2 мл дистиллированной воды вместо сыворотки) и стандартный (0,2 мл  $5 \cdot 10^{-6}$  М раствора 1,1,3,3 - тетраметоксипропана («ICN») вместо сыворотки, что соответствует содержанию 1 нмоль МДА пробы) растворы.

В каждой пробе регистрировали интенсивность флуоресценции при

$\lambda_{\text{возб}}=515$  нм и  $\lambda_{\text{исп}}=554$  нм на спектрофлюорофотометре Shimadzu RF-1501 (Япония). Концентрацию ТБК-АП выражали в мкмоль/л.

### **Активность супероксиддисмутазы (СОД)**

Метод основан [217] на способности СОД тормозить реакцию аутоокисления адреналина при рН = 10,2. Реакцию в пробах, содержащих гемолизат эритроцитов, начинали добавлением адреналина. Измерение активности СОД проводили на спектрофлюорофотометре Shimadzu RF-1501 при  $\lambda = 320$  нм путем кривой, отражающей процесс ферментативного ингибирования аутоокисления адреналина в адренохром. За условную единицу активности фермента принимали такое количество СОД, которое требовалось для ингибирования скорости аутоокисления адреналина на 50%. СОД выражали в усл.ед.

### **Общая антиокислительная активность (АОА) крови**

Для оценки общей АОА использовали модельную систему [68], представляющую собой суспензию липопротеидов желтка куриных яиц, позволяющую оценить способность сыворотки крови тормозить накопление ТБК – активных продуктов в суспензии. ПОЛ индуцировали добавлением  $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ , причем контрольная проба не содержала плазмы крови. АОА выражали в усл.ед.

### **$\alpha$ - токоферол и ретинол**

Этот метод [162] предусматривает удаление веществ, препятствующих определению путем омыления проб в присутствии больших количеств аскорбиновой кислоты и экстракцию неомыляющихся липидов гексаном с последующим флуориметрическим определением содержания  $\alpha$ - токоферола и ретинола. В качестве внешнего стандарта используются: D,L,  $\alpha$ -токоферол фирмы "Serva" и all-trans-retinol фирмы "Sigma".

При этом  $\alpha$ -токоферол обладает интенсивной флюоресценцией с максимумом возбуждения при  $\lambda = 294$  нм и излучения при  $\lambda = 330$  нм; ретинол -



при  $\lambda = 335$  нм и  $\lambda = 460$  нм. Содержание  $\alpha$  - токоферола и ретинола выражали в мкмоль/л.

### **Восстановленный (GSH) и окисленный (GSSG) глутатионы**

Суть метода [207] заключается в способности GSH специфично реагировать с ортофталевым альдегидом при pH 8,0, с образованием флуоресцентного продукта, который может быть активирован при 350 нм с пиком эмиссии при 420 нм. Определение GSSG проводили аналогично с ортофталевым альдегидом, но в более щелочной среде (pH 12). Кроме того, для предотвращения окисления GSH в GSSG в пробы добавлен N-этилмалеинит. Условия регистрации флуоресценции были идентичны. Измерения проводились на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF-1501 при  $\lambda_{ex}=350$  нм и  $\lambda_{em}=420$  нм.

Концентрацию GSH и GSSG выражали в ммоль/л.

### **Определение коэффициента окислительного стресса (КОС)**

Метод индивидуальной оценки окислительного стресса [74, 75] при помощи расчета интегрального коэффициента по соотношению про- и антиоксидантных факторов (рис. 3).

$$КОС = \frac{(ДК_i / ДК_n) * (КД и СТ_i / КД и СТ_n) * (ТБК - АП_i / ТБК - АП_n)}{(СОД_i / СОД_n) * (GSH_i / GSH_n) * (\alpha - \text{токоферол}_i / \alpha - \text{токоферол}_n) * (\text{ретинол}_i / \text{ретинол}_n)}$$

где  $i$  – уровни показателей обследуемых пациенток;  $n$  – уровни показателей контрольной группы, при КОС > 1 регистрируют развитие окислительного стресса.

**Рисунок 3** – Формула расчета КОС.

### **Гормональное обследование**

Определение концентрации пролактина (ПРЛ), ЛГ, ФСГ, тестостерона, кортизола, 17-ОН-прогестерона (17-ОН-Пр) и  $E_2$  проводили методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе Cobos ELL (США). Концентрацию гормонов ПРЛ, ЛГ, ФСГ выражали в мЕД/л; тестостерона, кортизола и 17-ОН-Пр – в нмоль/л; эстрадиола – в пмоль/л.

**Статистическая обработка результатов** В оценке результатов исследований использована интегрированная система для комплексного статистического анализа и обработки данных в программе STATISTICA 6.1 Stat-Soft®Inc., США (правообладатель лицензии – ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерий согласия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Оценку различий количественных показателей между исследуемыми группами проводили с использованием критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney (U-test)). Для анализа внутригрупповых связей количественных признаков использовали корреляционный анализ Спирмана. Биометрический анализ также включал анализ таблиц сопряженности с оценкой значений статистики Пирсона Хи - квадрат ( $\chi^2$ ) или точного одностороннего критерия Фишера. Для классификации полученных результатов, оценки качества классификации и выбора наиболее информативных признаков с целью отнесения женщин, больных ХВГ В и С и в сочетании с ВИЧ-инфекцией, в группы риска по возникновению НМЦ был использован многофакторный дискриминантный анализ. Различия сравниваемых показателей считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### **3.1. Закономерности изменений показателей процесса ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами**

При изучении процесса ПОЛ-АОЗ нами были исследованы концентрации его первичных (ДВ.СВ. и ДК), вторичных (КД и СТ) и конечных продуктов (ТБК-АП), образующихся на различных этапах цепной свободнорадикальной реакции. Об активности системы АОЗ судили по общей АОА и содержанию основных ее компонентов ( $\alpha$ -токоферол, ретинол, GSH, GSSG, СОД).

Данные, характеризующие процессы ПОЛ-АОЗ пациенток, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами, представлены в таблице 2.

Результаты нашего исследования не показали статистически значимых различий в содержании первичных и вторичных продуктов липопероксидации у женщин, больных ХВГ, в сравнении с контролем. Существенные различия были получены в отношении конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ, значения которых увеличивались в 1,9 раз по отношению к контролю ( $p=0,006$ ). Известно, что разнообразные продукты пероксидации липидов, в число которых входят ТБК-АП, обладают многосторонним повреждающим эффектом на многие биополимеры и клеточные структуры [104]. Причем, усиление процессов липопероксидации является одним из важных механизмов повреждения мембран гепатоцитов при вирусных заболеваниях печени, среди негативных последствий которых лидируют – стимуляция фиброгенеза и прогрессирование патологического процесса в инфицированной печени [121].

**Таблица 2** – Особенности состояния системы ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С ( $M \pm \sigma$ , Me, 25%-75%)

Показатели	Контроль (n=28)	ХВГ (n=44)
ДВ. СВ. (усл. ед.)	2,12±0,39 2,12 (1,86 и 2,3)	2,39±1,22 2,48 (1,49 и 3,38)
ДК (мкмоль/л)	1,15±0,37 1,15 (0,88 и 1,38)	0,99±1,10 0,8 (0,46 и 1,05)
КД и СТ (усл. ед.)	0,37±0,26 0,39 (1,08 и 0,16)	0,29±0,31 0,20 (0,10 и 0,37)
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,03±0,49 0,96 (2,12 и 0,60)	1,96±1,68 1,74 (0,79 и 2,34)* p=0,006
Общая АОА (усл. ед.)	17,37±4,35 17,4 (13,65 и 18,69)	10,52±3,10 10,52 (10,19 и 12,49)* p<0,001
α-токоферол (мкмоль/л)	10,11±2,02 10,1 (8,53 и 11,22)	7,73±4,00 6,89 (5,43 и 9,53)* p=0,005
ретинол (мкмоль/л)	0,94±0,18 0,92 (0,80 и 0,99)	1,16±0,67 1,02 (0,64 и 1,51)
СОД (усл. ед.)	1,85±0,08 1,86 (1,85 и 1,89)	1,42±0,37 1,52 (1,18 и 1,7)* p<0,001
GSH (ммоль/л)	2,17±0,40 2,17 (1,95 и 2,40)	2,45±0,62 2,31 (2,05 и 2,81)* p=0,035
GSSG (ммоль/л)	2,01±0,22 1,98 (1,89 и 2,08)	1,89±0,39 1,87 (1,66 и 2,06)

**Примечание:** \* – статистически значимые различия с группой контроля.

Что касается полученных нами данных в отношении показателей системы АОЗ, то можно с большой долей вероятности утверждать, что данная система при вирусной инфекции находилась в угнетенном состоянии, что проявлялось в статистически значимом снижении величины общей АОА на 39,4% ( $p < 0,001$ ), α-токоферола на 23,5% ( $p = 0,005$ ), а также более низкой активности основного антиоксидантного фермента - СОД - в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ) у пациенток с

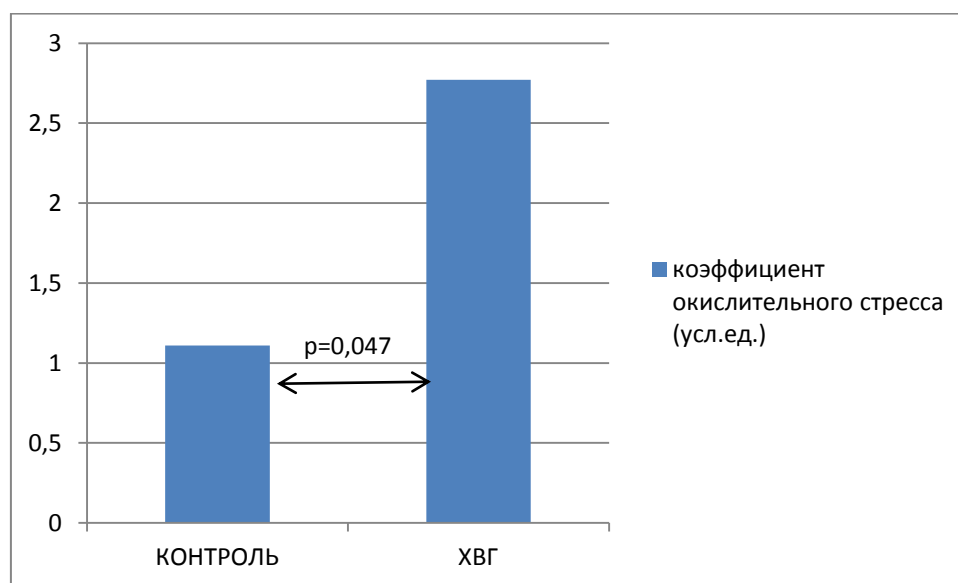
парентеральными вирусными гепатитами, по сравнению с группой контроля. Вероятно, можно говорить о снижении активности ферментативного звена системы АОЗ, то есть недостаточном функционировании первого этапа реакции детоксикации. Данные изменения могут способствовать накоплению токсичных продуктов липопероксидации, что мы и наблюдали в исследуемой группе. Кроме того, существует мнение, что удаление повышенных количеств супероксида необходимо для защиты от окисления внутриклеточного глутатиона, восстановленная форма которого выступает эффективной ловушкой радикалов [6]. В исследовании показано, что уровень низкомолекулярных тиолов изменялся в сторону повышения содержания восстановленной формы глутатиона на 12,9% по сравнению с группой контроля ( $p=0,035$ ). Изменения в глутатионовом статусе при хроническом течении заболевания можно расценивать в качестве компенсаторного механизма, направленного на нивелирование липопероксидных реакций, что, вероятно, связано с повышенным выходом глутатиона из клеток печени в системный кровоток.

Повышенное образование свободных радикалов в сочетании с недостаточностью антиоксидантных систем приводит к развитию окислительного стресса, который играет ключевую роль в развитии хронического воспаления при вирусных гепатитах [121]. Благодаря тому, что свободные радикалы быстро реагируют с ненасыщенными липидами мембран, тем самым способствуя образованию липидных перекисей, они окисляют восприимчивые группы белков и нуклеиновых кислот. Низкая активность антиоксидантных ферментов в сочетании с высоким уровнем свободных радикалов создает условия для прогрессирования воспаления. Вероятной причиной усиления процессов ПОЛ может являться вирусиндуцированная жировая инфильтрация печени, обычно регистрируемая у больных ХВГ, что приводит к повреждению митохондрий и лизосом гепатоцитов, нарушению преобразования свободных жирных кислот, впоследствии к холестазу и увеличению синтеза липидов [23].

Для оценки степени выраженности прооксидантных процессов при различных патологических состояниях используется интегративный показатель -

КОС, представляющий собой отношение концентрации продуктов ПОЛ к факторам антиокислительной защиты [19, 49, 87, 136]. В норме коэффициент окислительного стресса стремится к условной 1 [110]. Значение  $КОС > 1$ , рассматриваются как нарастание степени окислительного стресса. Чем больше величина коэффициента окислительного стресса, тем более интенсивны процессы пероксидации липидов и менее эффективна система АОЗ.

Были выявлены статистически значимые различия в значениях данного показателя у больных ХВГ в сравнении с контрольной группой (рис. 4).



**Рисунок 4** – Уровень коэффициента окислительного стресса у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С

Обнаружена четкая тенденция нарастания КОС у пациенток с ХВГ, что выразалось в увеличении данного показателя в 2,5 раза ( $p=0,047$ ) относительно группы контроля. Данный факт подтверждает смещение равновесия в системе «ПОЛ-АОЗ» в сторону активации прооксидантных факторов у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ.

### **3.2. Показатели системы ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами в сочетании с ВИЧ-инфекцией**

Далее нами было проведено обследование женщин, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией. Показатели процессов ПОЛ-АОЗ у обследованных женщин, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами в сочетании с ВИЧ-инфекцией представлены в таблице 3.

Оценка показателей процессов липопероксидации в группе с коинфекцией свидетельствовала о статистически значимом увеличении значения первичных продуктов ПОЛ – ДК в 1,7 раз ( $p < 0,001$ ) по отношению к данным группы контроля. При этом уровень вторичных продуктов – КД и СТ возрастал у пациенток с коинфекцией в сравнении с контролем в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ). В уровне показателей ненасыщенных ДВ.СВ. и конечных ТБК-активных продуктов значимых изменений обнаружено не было. Известно, что первичные и вторичные продукты ПОЛ оказывают ярко выраженное, повреждающее действие на липопротеиды, белки и ферменты, при этом способствуют накоплению высокотоксичных продуктов [88, 105].

При рассмотрении изменений в системе АОЗ, в группе с сочетанной инфекцией мы наблюдали снижение величины общей АОА в 2 раза ( $p < 0,001$ ) и основного антиоксидантного фермента – СОД в 1,1 раз ( $p < 0,001$ ) относительно группы контроля. Стационарный уровень протекания ПОЛ регулируется антиоксидантной системой, которая ограничивает образование липидных радикалов. В результате активации ПОЛ образуются свободные радикалы и перекиси, которые стимулируют процессы фиброобразования в печени и способствуют цитолизу гепатоцитов [106].

**Таблица 3** – Особенности состояния системы ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией ( $M \pm \sigma$ , Me, 25%-75%)

Показатели	Контроль (n=28)	ХВГ/ ВИЧ (n=27)
ДВ. СВ. (усл. ед.)	2,12±0,39 2,12 (1,86 и 2,3)	2,24±1,18 1,74 (1,22 и 3,36)
ДК (мкмоль/л)	1,15±0,37 1,15 (0,88 и 1,38)	1,90±0,81 1,74 (1,46 и 2,18)* p<0,001
КД и СТ (усл. ед.)	0,37±0,26 0,39 (1,08 и 0,16)	0,90±0,42 0,82 (0,57 и 1,06)* p<0,001
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,03±0,49 0,96 (2,12 и 0,60)	1,16±0,66 1,03 (0,68 и 1,45)
Общая АОА (усл. ед.)	17,37±4,35 17,4 (13,65 и 18,69)	8,63±2,80 8,60 (7,09 и 10,47)* p<0,001
α-токоферол (мкмоль/л)	10,11±2,02 10,1 (8,53 и 11,22)	7,20±1,95 7,66 (6,32 и 8,34)* p<0,001
ретинол (мкмоль/л)	0,94±0,18 0,92 (0,80 и 0,99)	0,68±0,31 0,57 (0,44 и 0,88)* p<0,001
СОД (усл. ед.)	1,85±0,08 1,86 (1,85 и 1,89)	1,65±0,19 1,67 (1,59 и 1,74)* p<0,001
GSH (ммоль/л)	2,17±0,40 2,17 (1,95 и 2,40)	2,21±0,47 2,18 (1,81 и 2,44)
GSSG (ммоль/л)	2,01±0,22 1,98 (1,89 и 2,08)	2,20±0,53 2,22 (1,81 и 2,63)

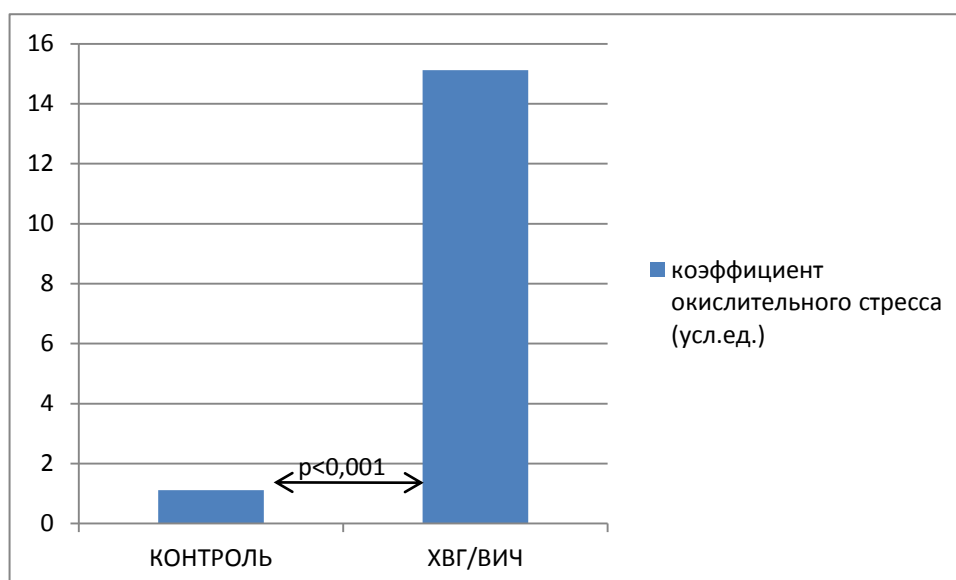
**Примечание:** \*– статистически значимые различия с группой контроля.

Супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионзависимые ферменты играют важную роль в защите клеток от окислительного стресса. Согласованная работа этих компонентов антирадикальной защиты поддерживает на постоянном уровне образование и превращение свободных радикалов и других потенциально опасных соединений [104, 128]. Согласно данным литературы, известно, что ферменты антиокислительной защиты являются особым объектом повреждения при ВИЧ-инфекции, так как нарушение их активности косвенно свидетельствует



о существенной перестройке режимов жизнедеятельности клеток, интенсивности метаболизма, активации и инактивации целого ряда биологически активных соединений и т.д. [125, 130]. Немаловажная роль в прогрессировании ПОЛ принадлежит и вирусу иммунодефицита человека. Так, было установлено, что высокоспецифическое взаимодействие антиген-антитело, в том числе и антигена ВИЧ с антителами ВИЧ *in vitro* сопровождается существенным нарушением окислительно-восстановительных реакций [160]. Также у пациенток с сочетанной инфекцией была зарегистрирована недостаточность важнейших антиоксидантных факторов - уровня  $\alpha$ -токоферола и ретинола в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), относительно данных показателей в группе контроля. Действие  $\alpha$ -токоферолов на скорость ПОЛ мембран проявляется тем, что они реагируют с радикалами кислорода на стадии инициирования окисления; являются тушителями синглетного кислорода; реагируют как антиоксиданты с пероксирадикалами липидов на стадии обрыва цепей окисления; образуют комплексы с фосфолипидами [54]. Возможно, что в условиях патологического процесса имеет место угнетение основных антиоксидантных свойств  $\alpha$ -токоферола. В условиях недостаточности этого основного эндогенного антиоксиданта нарушается и такое его свойство, как предохранение от окисления ретинола [35], что влечет за собой снижение его концентрации. В результате нашего исследования установлено, что система «ПОЛ-АОЗ» пациенток репродуктивного возраста с хроническими парентеральными вирусными гепатита в сочетании с ВИЧ-инфекцией характеризовалась выраженным дисбалансом, проявляющимся в снижении активности звена АОЗ и интенсификацией процесса липопероксидации, обусловленной удвоенной вирусной нагрузкой данной коморбидной патологии.

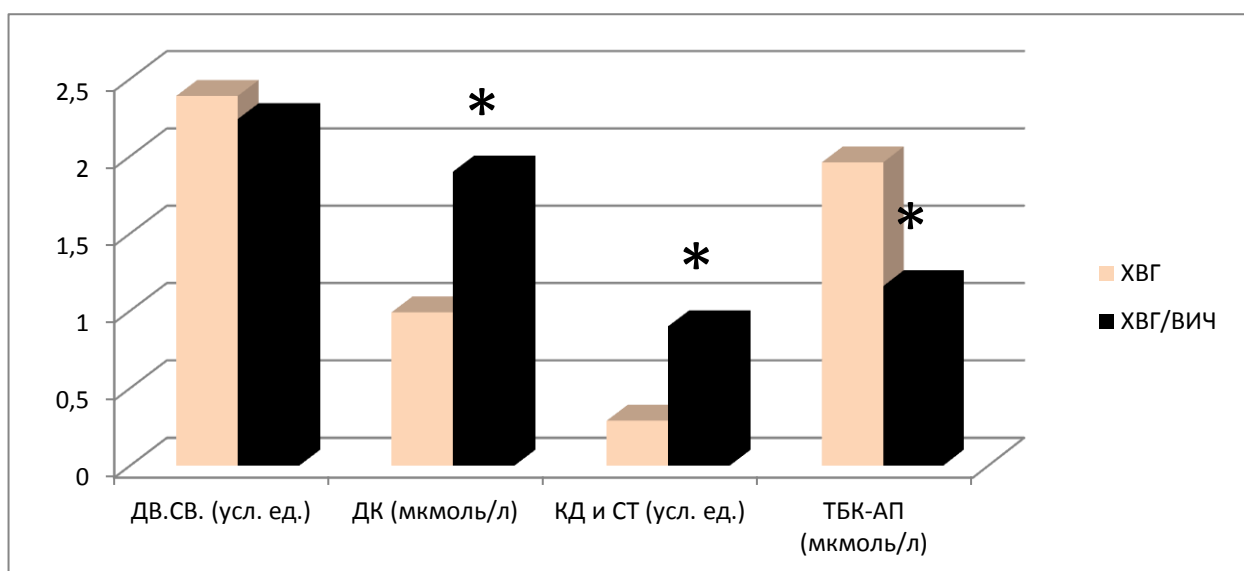
При оценке степени выраженности прооксидантных процессов были выявлены статистически значимые различия в значениях КОС больных ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией в сравнении с контрольной группой (рис. 5).



**Рисунок 5** – Уровень коэффициента окислительного стресса у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Выявлено нарастание КОС у пациенток с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией в 13,6 раз ( $p < 0,001$ ), относительно контрольной группы. Мы констатировали более интенсивные процессы пероксидации липидов и менее эффективную систему АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, относительно группы контроля.

При сравнительном анализе показателей ПОЛ-АОЗ в группах женщин, больных ХВГ и ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией выявлено накопление первичных (ДК в 1,9 раз ( $p < 0,001$ )) и промежуточных продуктов липопероксидации (КД и СТ в 3,9 раз ( $p < 0,001$ )) на фоне более низких значений уровня ТБК-АП в 1,7 раз ( $p = 0,022$ ) у женщин с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией по сравнению с показателями группы без сочетанной инфекции (рис. 6).

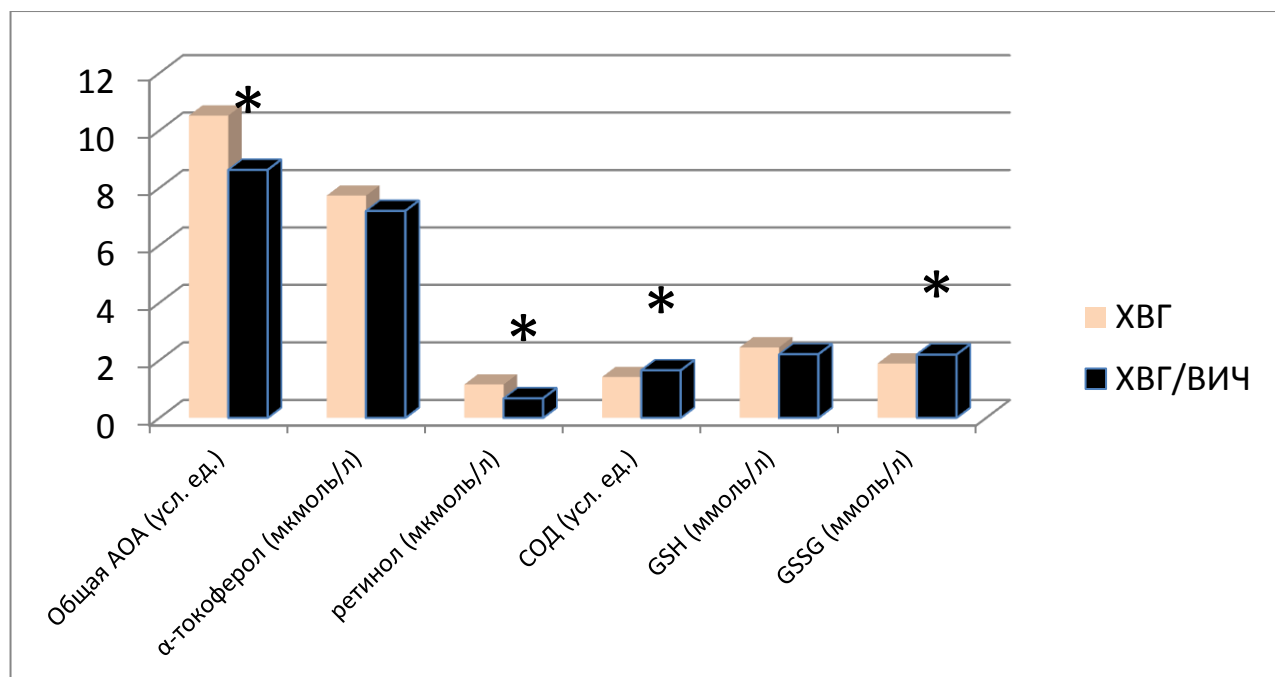


**Рисунок 6** – Состояние системы ПОЛ у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией в сравнении с показателями больных ХВГ В и С, где \* - статистически значимые различия при  $p < 0,05$

В системе АОЗ у пациенток с ХВГ и ВИЧ-инфекцией отмечалось снижение общей АОА в 1,2 раза ( $p=0,012$ ) и уровня ретинола в 1,7 раз ( $p=0,001$ ) и компенсаторное повышение активности СОД в 1,2 раза ( $p=0,004$ ) и GSSG в 1,2 раза ( $p=0,005$ ) (рис. 7).

При значительном повышении содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ, которые оказывают выраженное повреждающее действие на липопротеиды, белки и ферменты, при этом способствуют накоплению высокотоксичных продуктов перекисного окисления липидов, антиоксидантная система становится неспособной поддерживать баланс системы прооксиданты-антиоксиданты, что приводит к развитию окислительного стресса одного из универсальных механизмов повреждения тканей. При окислительном стрессе, в первую очередь, наблюдается сдвиг про-антиоксидантного равновесия в сторону усиления прооксидантной составляющей, снижение резервов мобилизации антиоксидантной защиты, что сопряжено с нарушением энергообеспечения клетки, детоксикационных механизмов, активацией апоптоза, провоспалительных цитокинов и др. [19, 49, 87, 136]. Окислительный стресс инициирует нарушения, связанные с кровоснабжением печени (повреждение эндотелия сосудов и синусоидов печени с изменением выработки оксида азота, ухудшение

реологических свойств крови, состояния микроциркуляторного русла и пр.), что усугубляет течение патологического процесса [102, 119].

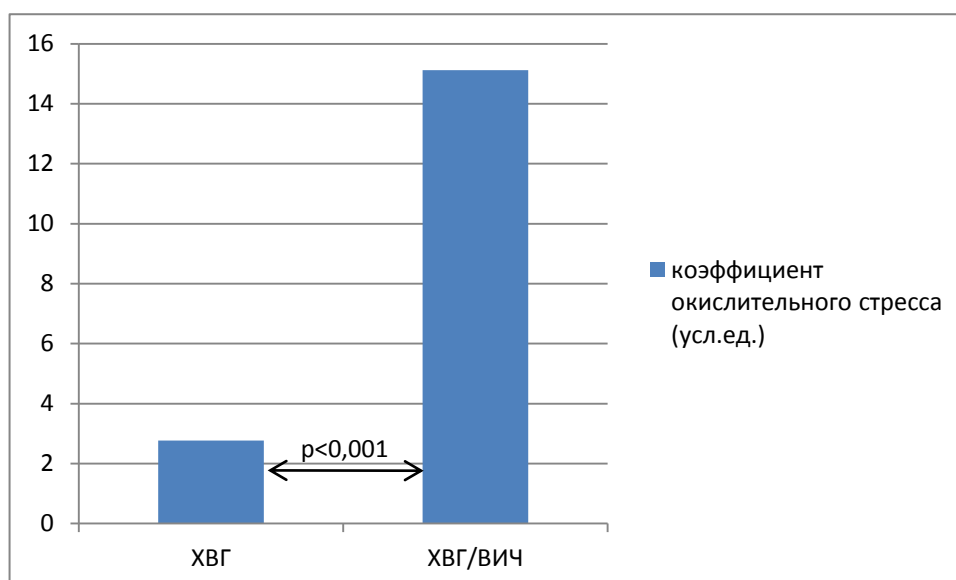


**Рисунок 7** - Особенности состояния системы АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией в сравнении с больными ХВГ В и С, где \* - статистически значимые показатели при  $p < 0,05$

Таким образом, у пациенток с сочетанной инфекцией наблюдается более выраженный окислительный стресс по сравнению с моноинфицированными ХВГ.

Учитывая патогенетическую значимость дисбаланса оксидантной и антиоксидантной систем в обеспечении общего гомеостаза организма, при прогрессировании хронических заболеваний необходима своевременная диагностика проявлений окислительного стресса и эффективная коррекция их с помощью проводимой комплексной антиоксидантной терапии.

При сравнительном анализе степени выраженности прооксидантных процессов были выявлены статистически значимые различия в значениях КОС больных ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией в сравнении с группой, больных ХВГ (рис. 8).



**Рисунок 8** – Уровень коэффициента окислительного стресса у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией по отношению к группе с ХВГ В и С

Было выявлено существенное увеличение значений КОС у пациенток с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией (в 5,5 раз ( $p < 0,001$ )), относительно группы больных ХВГ, что подтверждает развитие выраженного окислительного стресса в данной группе.

### **3.3. Особенности состояния системы ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами, в зависимости от степени активности воспалительного процесса**

ХВГ можно классифицировать по степени активности воспалительного процесса, которая определяется на основании клинических данных и выраженности воспалительно-некротического процесса. Выделяют 4 степени активности хронического гепатита: минимальную, низкую, выраженную и высокую [212].

В нашем исследовании группа с ХВГ была разделена в зависимости от степени активности воспалительного процесса на 4 группы: с минимальной (n=12), с низкой (n=12), умеренной (n=11) и высокой степенью активности (n=9).

Поскольку между показателями групп с минимальной и низкой степенью активности, а также с умеренной и высокой степенью активности инфекционного процесса не было обнаружено статистически значимых различий, данные подгруппы были объединены в 2 группы (рис. 1) – с минимальной и низкой степенью активности (n=24) и умеренной и высокой (n=20). Оценка содержания продуктов ПОЛ у женщин, больных ХВГ данных групп (табл. 4), показала более низкие значения продуктов липопероксидации – ДК в 1,3 раза ( $p=0,047$ ) и КД и СТ в 1,6 раз ( $p=0,023$ ) в группе с минимальной и низкой степенью активности на фоне повышения содержания конечного продукта ПОЛ –ТБК-АП в 1,5 раза ( $p=0,013$ ) по сравнению с группой контроля. В группе с умеренной и высокой степенью активности - величина конечных ТБК-АП существенно увеличивалась в 2,3 раза ( $p=0,002$ ) по сравнению с группой здоровых женщин.

**Таблица 4** – Особенности состояния системы ПОЛ у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С в зависимости от степени активности воспалительного процесса ( $M \pm \sigma$ , Me, 25%-75%)

Показатели	Контроль (n=28)	ХВГ с минимальной и низкой степенью активности (n=24)	ХВГ с умеренной и высокой степенью активности (n=20)
ДВ.СВ. (усл. ед.)	2,12±0,39 2,12 (1,86 и 2,3)	2,38±1,02 2,57 (1,51 и 3,20)	2,41±1,45 2,40 (1,33 и 3,40)
ДК (мкмоль/л)	1,15±0,37 1,15 (0,88 и 1,38)	0,89±0,56 0,80 (0,54 и 1,02)* p=0,047	1,10±1,53 0,79 (0,40 и 1,07)
КД и СТ (усл. ед.)	0,37±0,26 0,39 (1,08 и 0,16)	0,23±0,16 0,20 (0,09 и 0,35)* p=0,023	0,37±0,43 0,22 (0,10 и 0,45)
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,03±0,49 0,96 (2,12 и 0,60)	1,59±1,01 1,49 (0,69 и 2,24)* p=0,013	2,40±2,18 1,97 (0,84 и 2,75)* p=0,002

**Примечание:** \* - статистически значимые различия с группой контроля.

Оценка состояния системы АОЗ в данных группах (табл. 5) показала, что в группе с минимальной и низкой степенью активности происходило статистически значимое снижение общей АОА в 1,6 раз ( $p < 0,001$ ) и снижение активности одного из важнейших ферментов окислительно-восстановительного метаболизма – СОД в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), а также жирорастворимого витамина – ретинола в 1,3 раза ( $p = 0,048$ ) с одновременным увеличением GSH в 1,2 раза ( $p = 0,013$ ). В группе с умеренной и высокой степенью активности также наблюдалось снижение величины общей АОА в 1,7 раз ( $p < 0,001$ ), активности СОД в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), а также  $\alpha$ -токоферола в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) и GSSG в 1,1 раз ( $p = 0,014$ ), что являлось результатом снижения АОЗ клеток. Воспалительные процессы в печени приводят к генерации активных форм кислорода, инициирующих процессы ПОЛ. Для хронической формы гепатита характерно накопление продуктов липопероксидации, с одновременным снижением активности системы АОЗ [121].

Как известно, активация процессов свободнорадикального окисления является важным патогенетическим фактором, негативно влияющим на течение воспалительных заболеваний.

**Таблица 5** – Особенности состояния системы АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С в зависимости от степени активности воспалительного процесса ( $M \pm \sigma$ , Me, 25%-75%)

Показатели	Контроль (n=28)	ХВГ с минимальной и низкой степенью активности (n=24)	ХВГ с умеренной и высокой степенью активности (n=20)
Общая АОА (усл. ед.)	17,37±4,35 17,4 (13,65 и 18,69)	10,69±2,89 10,52 (10,52 и 12,90)* p<0,001	10,33±3,40 10,52 (9,25 и 12,41)* p<0,001
α-токоферол (мкмоль/л)	10,11±2,02 10,1 (8,53 и 11,22)	8,23±4,80 6,60 (5,51 и 9,99)	7,12±2,77 6,89 (5,17 и 9,24)* p<0,001
ретинол (мкмоль/л)	0,94±0,18 0,92 (0,80 и 0,99)	1,18±0,61 1,10 (0,66 и 1,51)* p=0,048	1,13±0,76 0,86 (0,61 и 1,51)
СОД (усл. ед.)	1,85±0,08 1,86 (1,85 и 1,89)	1,42±0,36 1,52 (1,18 и 1,68)* p<0,001	1,42±0,40 1,52 (1,16 и 1,71)* p<0,001
GSH (ммоль/л)	2,17±0,40 2,17 (1,95 и 2,40)	2,57±0,71 2,42 (2,09 и 2,94)* p=0,013	2,30±0,46 2,28 (2,01 и 2,40)
GSSG (ммоль/л)	2,01±0,22 1,98 (1,89 и 2,08)	1,95±0,43 1,87 (1,65 и 2,34)	1,81±0,32 1,80 (1,66 и 1,97)* p=0,014

**Примечание:** \* – статистически значимые различия с группой контроля.

Наличие гиперпероксидации (повышение ТБК-АП) при снижении адаптационных возможностей системы АОЗ (низкий уровень α-токоферола и ретинола), может являться фактором риска дальнейшего прогрессирования патологического процесса [105]. Увеличение степени активности воспалительного процесса провоцирует окислительный стресс, тем самым усиливая процессы ПОЛ, с одновременным угнетением функционирования системы АОЗ.



### 3.4. Характеристика процессов ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами в сочетании с ВИЧ-инфекций, в зависимости от степени активности воспалительного процесса

Аналогично группе с ХВГ, группа с ХВГ/ВИЧ была разделена группа женщин, больных ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени активности воспалительного процесса на 2 группы (рис. 2): с минимальной и низкой (n=17), а также умеренной и высокой степенью активности (n=10).

Оценка содержания продуктов липопероксидации у женщин, больных ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, данных групп (табл. 6) показала более высокие значения продуктов ПОЛ – ДК в 1,7 раз ( $p < 0,001$ ) и КД и СТ в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ) в группе с минимальной и низкой степенью активности по сравнению с группой контроля.

**Таблица 6** – Особенности состояния системы ПОЛ у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени активности воспалительного процесса ( $M \pm \sigma$ , Me, 25%-75%)

Показатели	Контроль (n=28)	ХВГ/ВИЧ с минимальной и низкой степенью активности (n=17)	ХВГ/ВИЧ с умеренной и высокой степенью активности (n=10)
Дв. св. (усл. ед.)	2,12±0,39 2,12 (1,86 и 2,3)	2,37±1,17 2,12 (1,22 и 3,36)	2,02±1,21 1,54 (1,22 и 2,60)
ДК (мкмоль/л)	1,15±0,37 1,15 (0,88 и 1,38)	1,94±0,78 1,74 (1,60 и 2,18)* $p < 0,001$	1,83±0,89 1,66 (1,28 и 1,98)* $p = 0,002$
КД и СТ (усл. ед.)	0,37±0,26 0,39 (1,08 и 0,16)	0,90±0,42 0,82 (0,64 и 1,06)* $p < 0,001$	0,89±0,43 0,82 (0,56 и 1,14)* $p < 0,001$
ТБК-АП (мкмоль/л)	1,03±0,49 0,96 (2,12 и 0,60)	1,13±0,63 1,00 (0,74 и 1,25)	1,22±0,74 1,09 (0,68 и 1,45)

**Примечание:** \* - статистически значимые различия с группой контроля.

В группе с умеренной и высокой степенью активности наблюдалась такая же тенденция - величина ДК выше в 1,6 раз ( $p=0,002$ ) и КД и СТ в 2,4 раза ( $p=0,001$ ) по сравнению с группой здоровых женщин.

Оценка состояния системы АОЗ в данных группах (табл. 7) показала, что в группе с минимальной и низкой степенью активности происходило статистически значимое снижение общей АОА в 2,2 раза ( $p<0,001$ ) и снижение СОД в 1,1 раз ( $p<0,001$ ), а также жирорастворимых витаминов –  $\alpha$ -токоферола в 1,3 раза ( $p<0,001$ ) ретинола в 1,2 раза ( $p=0,019$ ) с одновременным увеличением GSSG в 1,2 раза ( $p=0,014$ ).

**Таблица 7** – Особенности состояния системы АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией в зависимости от степени активности воспалительного процесса ( $M \pm \sigma$ , Me, 25%-75%)

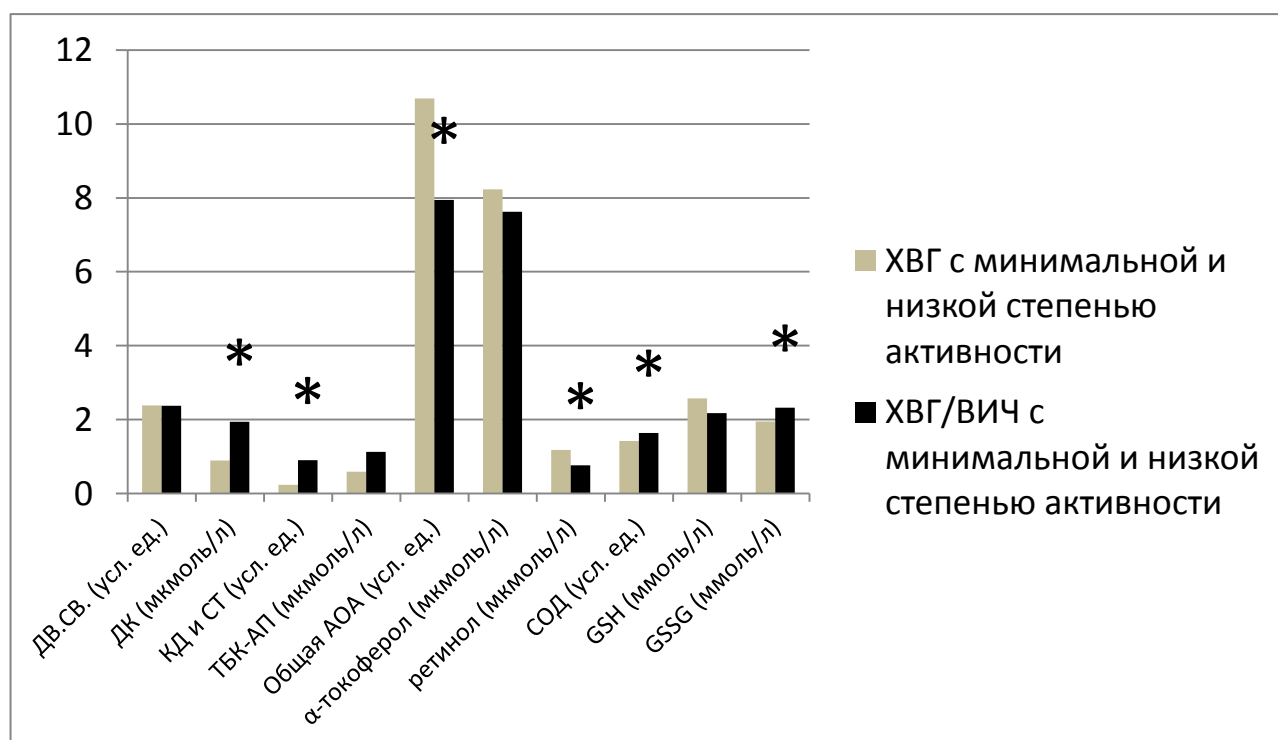
Показатели	Контроль (n=28)	ХВГ/ВИЧ с минимальной и низкой степенью активности (n=17)	ХВГ/ВИЧ с умеренной и высокой степенью активности (n=10)
Общая АОА (усл. ед.)	17,37 $\pm$ 4,35 17,4 (13,65 и 18,69)	7,94 $\pm$ 3,12 7,75 (6,28 и 8,60)* $p<0,001$	9,81 $\pm$ 1,74 8,60 (8,60 и 10,71)* $p<0,001$
$\alpha$ -токоферол (мкмоль/л)	10,11 $\pm$ 2,02 10,1 (8,53 и 11,22)	7,62 $\pm$ 1,68 8,02 (6,83 и 8,34)* $p<0,001$	6,49 $\pm$ 2,25 7,20 (4,66 и 7,95)* $p<0,001$
Ретинол (мкмоль/л)	0,94 $\pm$ 0,18 0,92 (0,80 и 0,99)	0,76 $\pm$ 0,32 0,68 (0,52 и 0,92)* $p=0,019$	0,56 $\pm$ 0,24 0,46 (0,41 и 0,70)* $p<0,001$
СОД (усл. ед.)	1,85 $\pm$ 0,08 1,86 (1,85 и 1,89)	1,64 $\pm$ 0,23 1,66 (1,47 и 1,78)* $p<0,001$	1,67 $\pm$ 0,10 1,70 (1,65 и 1,73)* $p<0,001$
GSH (ммоль/л)	2,17 $\pm$ 0,40 2,17 (1,95 и 2,40)	2,17 $\pm$ 0,53 2,07 (1,79 и 2,43)* $p=0,013$	2,29 $\pm$ 0,37 2,20 (2,18 и 2,53)
GSSG (ммоль/л)	2,01 $\pm$ 0,22 1,98 (1,89 и 2,08)	2,32 $\pm$ 0,58 2,44 (1,92 и 2,86)* $p=0,014$	2,00 $\pm$ 0,35 1,95 (1,81 и 2,22)

**Примечание:** \* – статистически значимые различия с группой контроля.

В группе с умеренной и высокой степенью активности также наблюдалось снижение величины общей АОА в 1,8 раз ( $p < 0,001$ ), активности СОД в 1,1 раз ( $p < 0,001$ ), а также более выраженная недостаточность  $\alpha$ -токоферола в 1,6 раз ( $p < 0,001$ ) и ретинола в 1,7 раз ( $p < 0,001$ ), что являлось результатом существенного снижения антирадикальной защиты.

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что у больных с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией с умеренной и высокой степенью активности отмечался более выраженный дисбаланс между состоянием процессов ПОЛ и антиоксидантной системы в сторону преобладания процессов пероксидации, что является важным патогенетическим фактором, оказывающим влияние на течение инфекционного процесса.

Далее нами был проведен сравнительный анализ групп женщин, больных ХВГ и больных ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией с минимальной и низкой степенью активности воспалительного процесса (рис. 9).



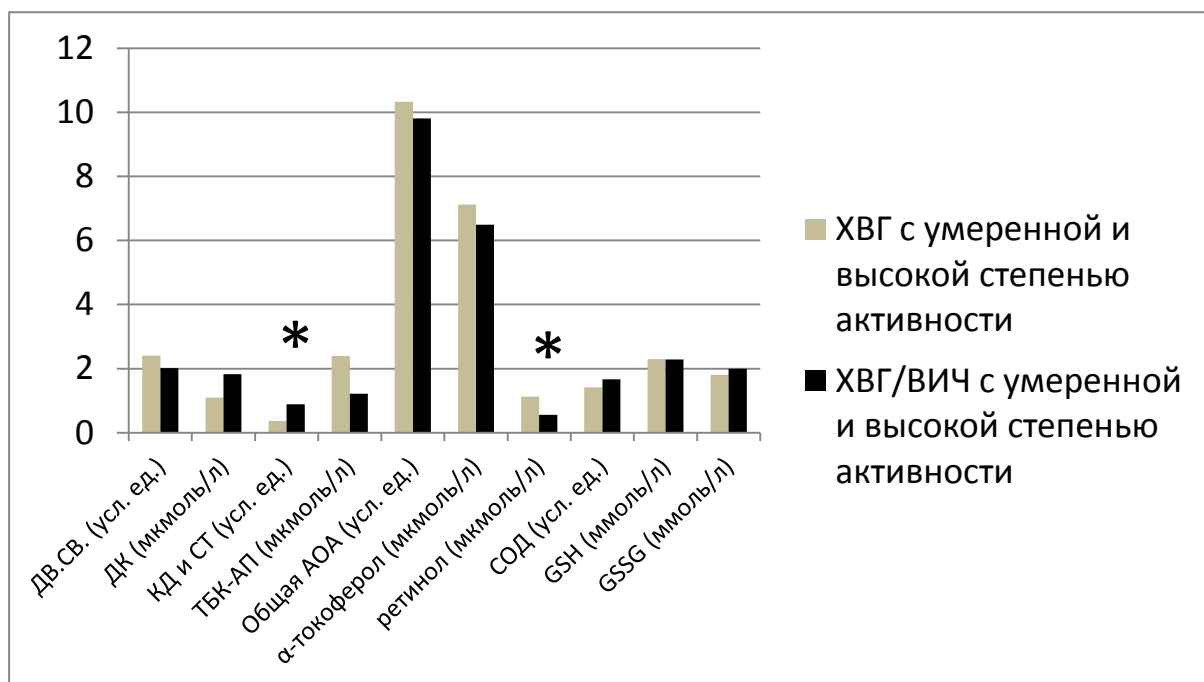
**Рисунок 9** – Сравнительный анализ состояния системы ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С, а также при их сочетании с ВИЧ-инфекцией с минимальной и низкой степенью активности воспалительного процесса, где \* - статистически значимые показатели при  $p < 0,05$ .

Установлено более выраженное накопление ДК в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) и КД и СТ в 3,9 раз ( $p < 0,001$ ) на фоне более низких значений общей АОА в 1,3 раза ( $p = 0,006$ ) и уровня ретинола в 1,6 раз ( $p = 0,012$ ), с незначительным увеличением активности СОД в 1,2 раза у женщин с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией по сравнению с показателями группы без сочетанной инфекции.

У больных ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией с минимальной и низкой степенью активности наблюдалась повышенная активность свободнорадикальных процессов, обусловленная дисбалансом в системах ПОЛ и АОЗ.

При сравнительном анализе групп женщин, больных ХВГ и больных ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией с умеренной и высокой степенью активности воспалительного процесса (рис. 10), было установлено существенное накопление ДК в 2,4 раза ( $p = 0,004$ ) в группе с коинфекцией, относительно группы без сочетанной инфекции. А также наблюдалась выраженная недостаточность важнейшего жирорастворимого витамина – ретинола в 2,0 раза ( $p = 0,030$ ), что является результатом недостаточности антиоксидантной защиты.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при умеренной и высокой степени активности воспалительного процесса ХВГ с сочетанной инфекцией наблюдался более выраженный окислительный стресс.



**Рисунок 10** – Особенности состояния системы ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С, а также при их сочетании с ВИЧ-инфекцией с умеренной и высокой степенью активности, где \* - статистически значимые показатели при  $p < 0,05$

### **3.5. Особенности состояния системы нейроэндокринной регуляции у пациенток репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами и в сочетании с ВИЧ-инфекцией**

Для выявления нарушений в системе нейроэндокринной регуляции, нами был произведен анализ данных показателей у пациенток репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами и в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Результаты проведенных исследований уровней гормонов гипофизарно-яичниковой (ГЯС) и гипофизарно-надпочечниковой (ГНС) систем двух клинических групп представлены в таблице 8.

При ХВГ концентрация ПРЛ оказалась выше, чем у контрольной группы (в 1,8 раз;  $p=0,003$ ), при этом уровень 17-ОН-Пр снизился в 2,8 раз ( $p<0,001$ ). Содержание ЛГ статистически значимого различия с контрольной группой не имело. Концентрация ФСГ при заболевании ХВГ выросла в 1,8 раз ( $p<0,001$ ), содержание  $E_2$  увеличилось в 3 раза ( $p<0,001$ ), а уровень Тс стал выше в 1,4 раза ( $p=0,045$ ) по сравнению с контрольной группой.

У женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами, установлено, что концентрация практически всех исследуемых гонадотропных и половых гормонов выше значений контрольной группы. Полученные данные свидетельствуют о перестройке функционирования ГЯС, которая происходит за счет гормонов-мишеней ( $E_2$  и Тс). Также наблюдалось снижение уровня 17-ОН-Пр по сравнению с контрольной группой. Вероятно, это связано с тем, что в условиях патологического состояния необходим повышенный расход 17-ОН-Пр, для поддержания гомеостаза и уровня стресс-лимитирующего гормона – кортизола.

При ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией концентрация ПРЛ оказалась выше, чем у контрольной группы (в 1,9 раз;  $p<0,001$ ). Концентрация ЛГ увеличилась в 1,8 раз ( $p=0,023$ ), ФСГ в 2 раза ( $p=0,010$ ), а  $E_2$  – в 2,2 раза ( $p<0,001$ ). При этом, незначительно снизился уровень Тс в 1,4 раза ( $p=0,047$ ), однако его концентрация

в пределах референсных значений. На фоне этого наблюдалось существенное увеличение уровня кортизола по сравнению с контрольной группой в 1,6 раз ( $p < 0,001$ ). Содержание 17-ОН-Пр статистически значимого различия с контрольной группой не имело.

У женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами в сочетании с ВИЧ-инфекцией, также установлено, что концентрация практически всех исследуемых гонадотропных и половых гормонов выше значений контрольной группы. Однако, уровень Тс в исследуемой группе достоверно ниже, чем в группе контроля. При этом уровень кортизола, который является гормоном стресса, существенно выше. Вероятно, это связано с тем, что высокий уровень кортизола играет важную роль в блокировании тестостерона.

Межгрупповые различия полученных результатов свидетельствовали о том, что в группе с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией гормональный дисбаланс более выраженный, чем в группе с ХВГ.

В группе больных с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией обнаружено, что уровень кортизола выше в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ), чем у больных с ХВГ. Напротив, уровень Тс выше у больных ХВГ (в 2 раза;  $p < 0,001$ ), а 17-ОН-Пр ниже в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ) у больных ХВГ.

При сравнительном анализе двух клинических групп в концентрациях гонадотропных и половых гормонов не было выявлено существенных различий, за исключением уровня Тс, кортизола и 17-ОН-Пр. В группе с сочетанной инфекцией наблюдался повышенный уровень кортизола и 17-ОН-Пр, при пониженном уровне Тс, что являлось компенсаторно-адаптивной перестройкой гормонального баланса. Повышенный уровень кортизола может привести к НМЦ и как следствие — к серьезным репродуктивным проблемам.

**Таблица 8** – Особенности состояния системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией в сравнении с больными ХВГ В и С ( $M \pm \sigma$ , Me, 25%-75%)

Показатели	Контроль (n=28) (1)	ХВГ (n=44) (2)	ВИЧ/ХВГ (n=27) (3)	P
ПРЛ (МЕД/мл)	242,57±107,07 242,57 (171,0 и 304,0)	429,98±311,10 309,0 (227,5 и 539,5)	465,63±216,59 440,0 (321,0 и 549,0)	1-2; 1-3.
ЛГ (МЕД/мл)	4,06±1,75 4,06 (2,95 и 4,90)	5,44±5,06 4,25 (2,25 и 6,70)	7,42±7,38 5,10 (2,70 и 10,70)	1-3.
ФСГ (МЕД/мл)	3,70±1,87 3,90 (5,15 и 1,87)	6,49±3,77 6,15 (4,50 и 8,05)	7,49±7,26 5,30 (4,70 и 7,70)	1-2; 1-3.
Е2 (пмоль/л)	116,61±32,02 116,0 (102,0 и 116,0)	354,30±295,80 262,0 (157,5 и 416,0)	253,90±116,20 235,0 (177,0 и 274,0)	1-2; 1-3.
Тс (нмоль/л)	2,78±1,62 2,40 (1,65 и 3,85)	4,00±2,89 3,15 (2,0 и 5,0)	1,97±1,34 2,0 (0,90 и 3,10)	1-2; 1-3; 2-3.
17-ОН-Пр (нмоль/л)	4,42±2,06 4,20 (2,60 и 6,20)	1,56±1,77 1,10 (0,85 и 2,0)	3,49±1,96 2,90 (1,0 и 6,0)	1-2; 2-3.
Кортизол (нмоль/л)	483,29±138,12 483,0 (381,0 и 615,0)	460,43±147,24 448,50 (337,5 и 537,50)	795,70±314,52 796,0 (484,0 и 1079,0)	1-3; 2-3.

**Примечание:** где 1-2 – статистически значимые различия между группой контроля и группой больных ХВГ В и С; 1-3- статистически значимые различия между группой контроля и группой больных ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией; 2-3- статистически значимые различия между группой больных ХВГ В и С и группой больных ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией, при  $p < 0,05$ .

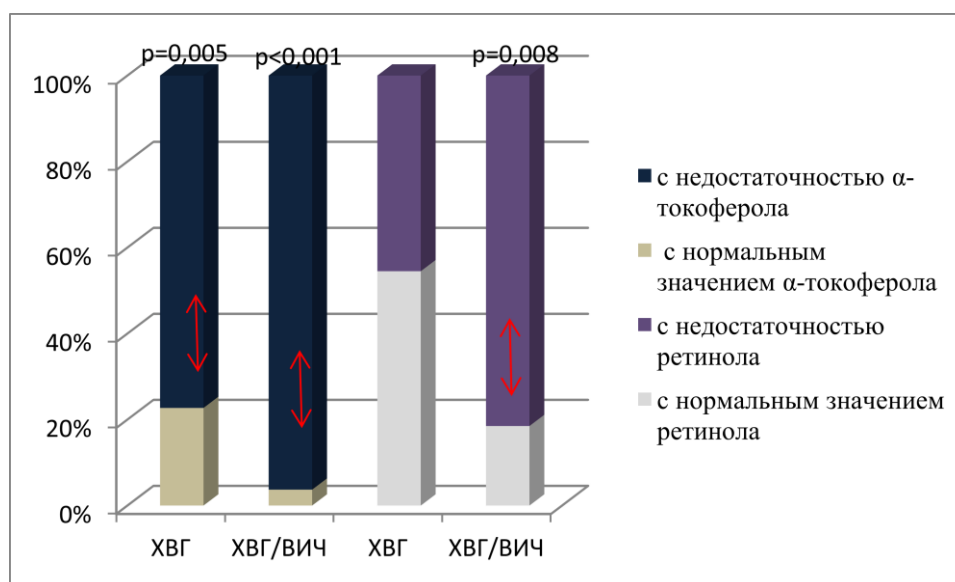
Таким образом, изменения в функциональном состоянии ГЯС и ГНС у обследуемых женщин можно считать компенсаторно-адаптивной перестройкой, направленной на восстановление и регенерацию пораженных тканей.



### 3.6. Оценка частоты нарушений менструальной функции в группах больных ХВГ и ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией и недостаточностью антиоксидантных факторов

При анализе различий в группах с ХВГ и ХВГ/ВИЧ и наличием НМЦ статистической значимости выявлено не было. При этом ранее (главы 3.1. и 3.2.) при изучении состояния процессов ПОЛ - АОЗ у женщин, больных ХВГ и ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, было отмечено выраженное снижение содержания жирорастворимых витаминов -  $\alpha$ -токоферола и ретинола. Учитывая существенное влияние данных антиоксидантов на различные звенья репродуктивной системы [10], нами была проведена оценка частоты нарушений менструальной функции в группах больных с выраженной недостаточностью данных витаминов.

Для этого была проведена оценка частоты антиоксидантной недостаточности у пациенток (границы нормы показателей системы АОЗ для групп практически здоровых рассчитывались с учетом коэффициента Йейтса ( $M \pm t*m$ ) (рис. 11).



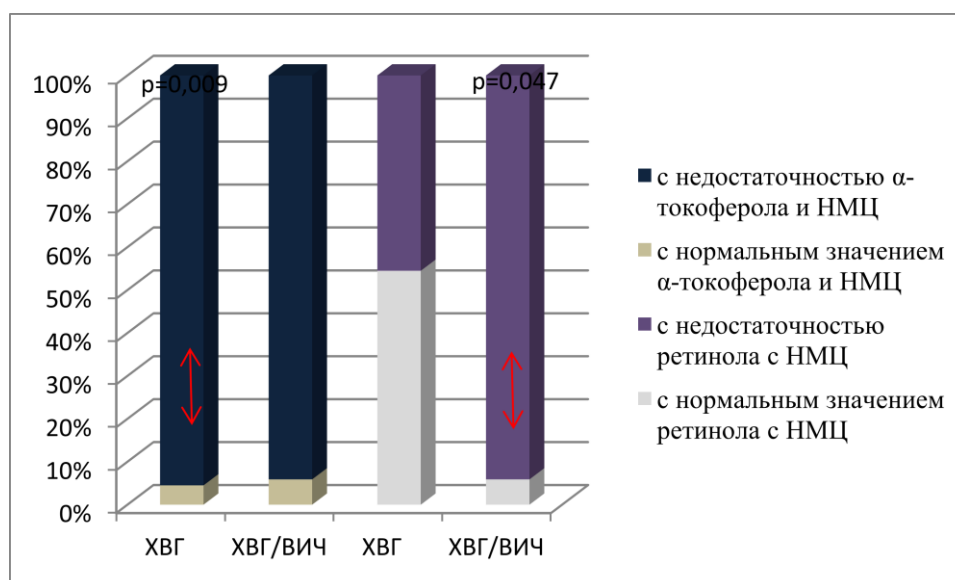
**Рисунок 11** – Частота встречаемости антиоксидантной недостаточности у пациенток с ХВГ В и С, а также при их сочетании с ВИЧ-инфекцией

По результатам частотного анализа выявлено, что у 77,3% ( $p=0,005$ ) больных ХВГ имелась статистически значимая недостаточность  $\alpha$ -токоферола,

что может служить патогенетическим фактором развития нарушений репродуктивной системы у пациенток с ХВГ. Это связано, вероятно, с тем, что антиоксиданты участвуют в работе всех звеньев регуляции гонадотропной функции гипофиза [210].

В группе с сочетанной инфекцией также выявлена недостаточность  $\alpha$ -токоферола у 96,3% ( $p < 0,001$ ) пациенток и ретинола у 81,5% ( $p = 0,008$ ), которая свидетельствует о выраженной антиоксидантной недостаточности.

В данных подгруппах по состоянию системы АОЗ была определена частота встречаемости пациенток с нарушениями менструальной функции (рис. 12).



**Рисунок 12** – Частота встречаемости НМЦ у пациенток с ХВГ В и С, а также при их сочетании с ВИЧ-инфекцией и недостаточностью основных антиоксидантных факторов

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом преобладающем большинстве пациенток, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами с выраженной недостаточностью  $\alpha$ -токоферола и наличием НМЦ (95,5% случаев ( $p = 0,009$ )) и пациенток с хроническими парентеральными вирусными гепатитами в сочетании с ВИЧ-инфекцией с выраженной недостаточностью ретинола и наличием НМЦ (94,1% случаев ( $p = 0,047$ )). Данные литературы свидетельствуют о многочисленных

эффектах  $\alpha$ -токоферола [35]. Так, на молекулярном уровне  $\alpha$ -токоферол является основным мембранным антиоксидантом, стабилизирующим липидный бислой мембран, что обеспечивает оптимальные условия функционирования мембранных рецепторов, систем мембранного транспорта и мембранных ферментных структур [10]. Последние включают цепи переноса электронов, определяющих энергообеспеченность клетки и синтез АТФ, и ферменты монооксигеназной системы, обеспечивающие биосинтез важнейших эндогенных соединений (кортикоидных и половых гормонов, полиненасыщенных жирных кислот, витаминов группы А, D и т.д.), биотрансформацию холестерина в желчные кислоты и т.д. [10]. Токоферол способствует нормальному протеканию беременности и развитию плода, препятствует угрозе прерывания беременности, нарушению функции половых желез [67]. Дефицит этого вещества приводит к дисфункциям матки у женщин. Ретинол играет важную роль в синтезе прогестерона. Данные витамины принимают участие в метаболизме стероидных гормонов [67, 90].

Таким образом, мы можем предположить, что НМЦ у пациенток с ХВГ могут быть связаны с наличием недостаточности  $\alpha$ -токоферола, а в группе больных ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией могут быть связаны с наличием выраженной недостаточности ретинола.

### **3.7. Сравнительный анализ изменений функциональных связей показателей систем ПОЛ-АОЗ и нейроэндокринной регуляции у пациенток с ХВГ, а также при их сочетании с ВИЧ-инфекцией**

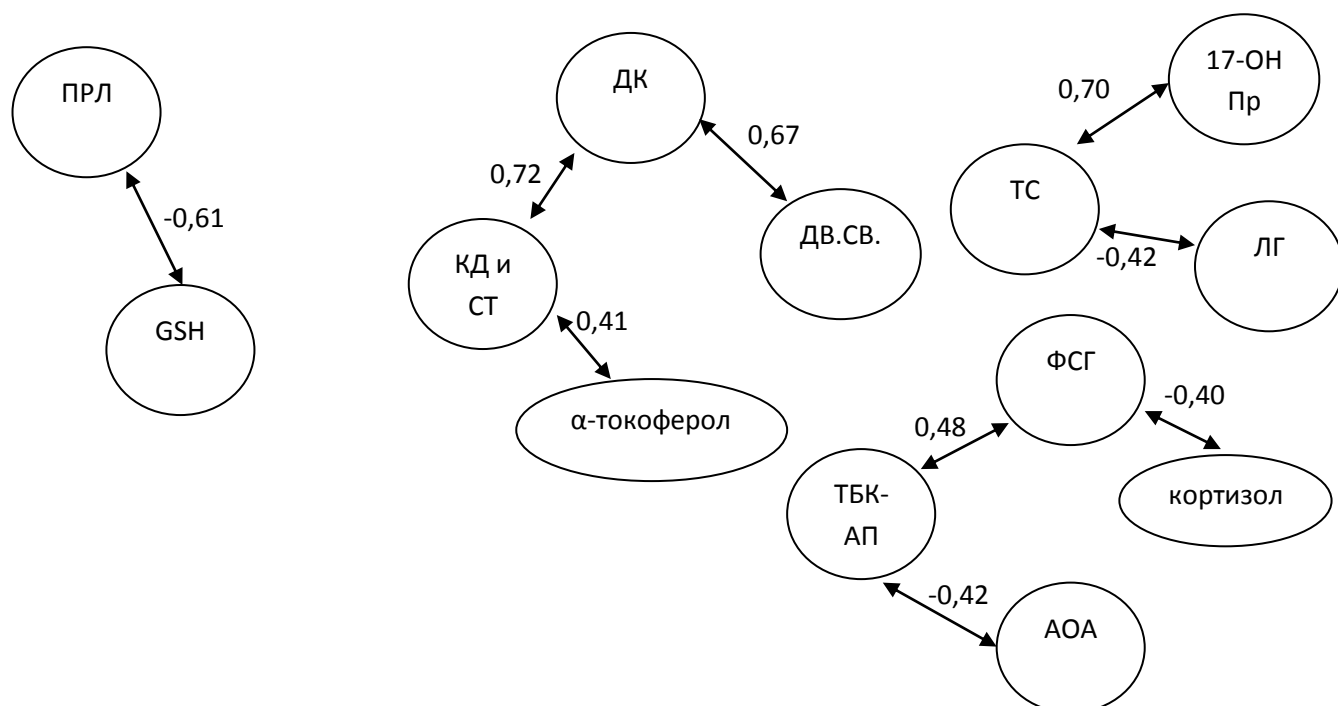
Для анализа внутри- и межсистемных отношений в группах женщин практически здоровых, больных ХВГ и больных ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией был проведен корреляционный анализ (рис. 13-15).

Проведенное исследование показало наличие в группе практически здоровых женщин репродуктивного возраста 9 (4 отрицательных и 5 положительных) статистически значимых корреляционных связей (рис.13), в группе больных ХВГ число связей равнялось 3, все они положительной направленности (рис.14), в группе больных ХВГ/ВИЧ число связей было 13, среди них 10 положительных и 3 отрицательных (рис.15).

По системам ПОЛ - АОЗ и нейроэндокринной регуляции распределение корреляционных взаимосвязей было следующим.

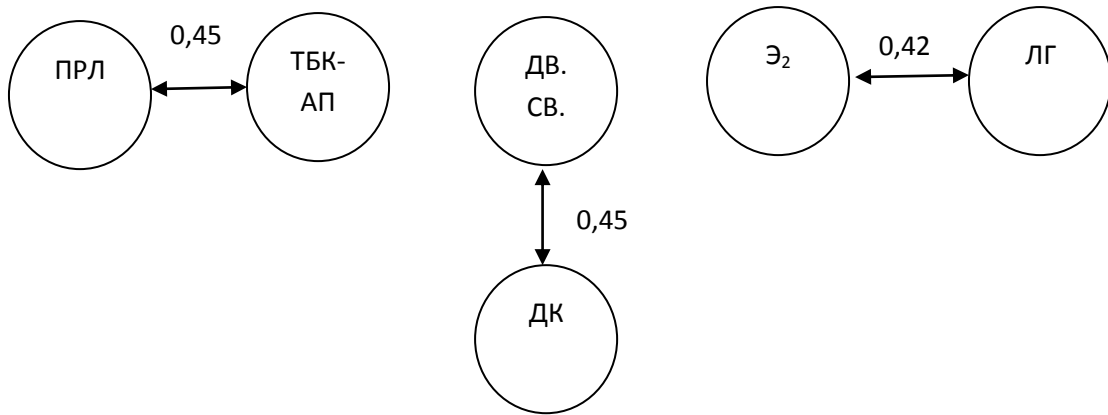
В группе больных ХВГ по отношению к группе практически здоровых женщин отмечалось увеличение корреляционных связей внутри системы ПОЛ - АОЗ. Так, в группе здоровых было установлено 4 зависимости: положительные корреляционные связи между двойными связями и ДК ( $r=0,67$ ;  $p<0,001$ ), ДК и КД и СТ ( $r=0,72$ ;  $p<0,001$ ) представляются закономерными, логичными и свидетельствуют об этапности процессов липопероксидации. Связь КД и СТ с  $\alpha$ -токоферолом ( $r=0,41$ ;  $p=0,032$ ), а также ТБК-АП с общей АОА ( $r=-0,42$ ;  $p=0,025$ ) указывают на наличие баланса в системе ПОЛ - АОЗ, когда в ответ на увеличение продуктов пероксидации повышается активность системы АОЗ, что имеет место в физиологических условиях. В гормональной системе в было зарегистрировано 3 статистически значимых корреляционных связи: закономерная связь Тс с 17-ОН Пр ( $r=0,70$ ;  $p<0,001$ ), обратная зависимость Тс и ЛГ ( $r=-0,42$ ;  $p=0,024$ ), а также кортизола и ФСГ ( $r=-0,40$ ;  $p=0,035$ ). Было выявлено несколько статистически значимых межсистемных связей. Корреляционная связь ФСГ с ТБК-АП ( $r=0,48$ ;

$p=0,010$ ). Проксидантные свойства пролактина объясняют его отрицательную связь с GSH ( $r=-0,61$ ;  $p=0,001$ ) (рис. 13).



**Рисунок 13** – Корреляционные связи в группе практически здоровых женщин репродуктивного возраста

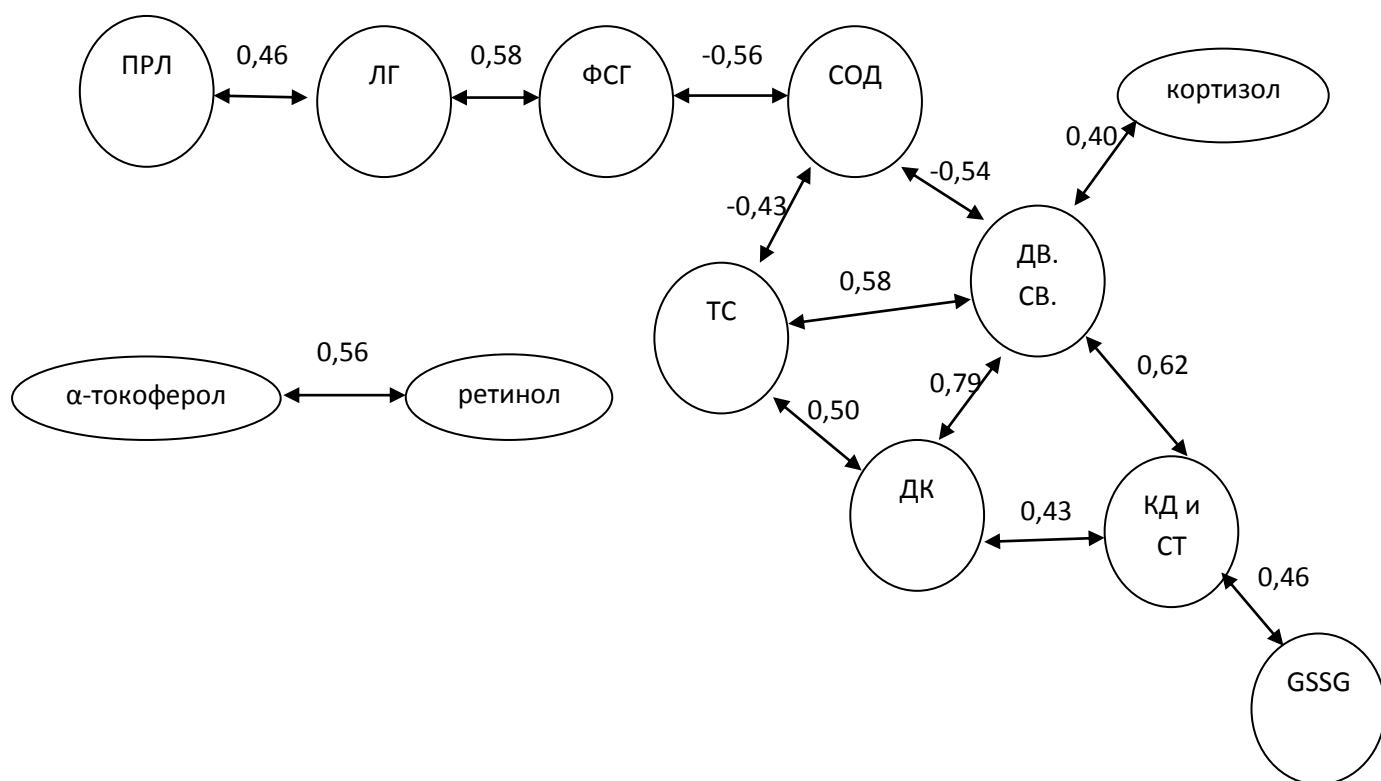
В группе больных ХВГ происходило частичное ослабление связей ПОЛ-АОЗ и приобретение новых. Осталась зависимость между ДВ.СВ. и ДК ( $r=0,45$ ;  $p=0,002$ ) указывающая на то, что в условиях патологии отмечается усиление расходования субстрата липопероксидации, и, как следствие, интенсификация процессов ПОЛ. Уменьшились связи в системе нейроэндокринной регуляции, однако, появилась новая положительная связь  $\text{Э}_2$  с ЛГ ( $r=0,42$ ;  $p=0,005$ ). По мере созревания фолликула (фолликулярная фаза) концентрация  $\text{Э}_2$  повышается, чувствительность гипофизарных клеток к гонадолиберину возрастает и эстрадиол по механизму положительной обратной связи повышает секрецию ЛГ. Произошло ослабление межсистемных связей и появилась новая положительная связь ТБК-АП с ПРЛ ( $r=0,45$ ;  $p=0,002$ ) (рис. 14).



**Рисунок 14** – Корреляционные связи в группе женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С

Таким образом, нами показано, что в группе с ХВГ произошло уменьшение большинства связей антиоксидантных факторов с компонентами системы липопероксидации и нейроэндокринной регуляции.

В группе больных ХВГ/ВИЧ осталось 2 зависимости ДК с КД и СТ ( $r=0,43$ ;  $p=0,025$ ) и с ДВ.СВ. ( $r=0,79$ ;  $p<0,001$ ), как в группе контроля, однако остальные связи стали более слабые и появились новые. Связь положительной направленности КД и СТ с ДВ.СВ. ( $r=0,62$ ;  $p=0,001$ ) и с GSSG ( $r=0,46$ ;  $p=0,015$ ), а также связь отрицательной направленности ДВ.СВ. с СОД ( $r=-0,54$ ;  $p=0,004$ ), указывают на интенсификацию процессов ПОЛ и несостоятельность ферментативного звена АОЗ, подтверждают выводы о дисбалансе системы ПОЛ-АОЗ. При этом отмечалась закономерная связь  $\alpha$ -токоферола с ретинолом ( $r=0,56$ ;  $p=0,002$ ), которая свидетельствует о синергичном взаимодействии данных витаминов. Ослабли связи в системе нейроэндокринной регуляции. Выявлена корреляционная связь ЛГ с ФСГ ( $r=0,58$ ;  $p=0,001$ ) и ЛГ с ПРЛ ( $r=0,469$ ;  $p=0,016$ ). В межсистемных связях сохранилась корреляционная обратно направленная связь ФСГ с СОД ( $r=-0,56$ ;  $p=0,002$ ), а также появляются новые, как положительной направленности (Тс с ДВ.СВ. ( $r=0,58$ ;  $p=0,002$ ) и Тс с ДК ( $r=0,50$ ;  $p=0,008$ ), ДВ.СВ. с кортизолом ( $r=0,40$ ;  $p=0,040$ )), так и отрицательной (Тс с СОД ( $r=-0,43$ ;  $p=0,024$ )) (рис. 15).



**Рисунок 15** – Корреляционные связи в группе женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ/ВИЧ

В группе с сочетанной инфекцией наблюдалось изменение количества внутри- и межгрупповых взаимоотношений с преобладанием нестабильных связей положительной направленности.

### **3.8. Определение наиболее информативных показателей систем ПОЛ-АОЗ и нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста с нарушениями менструального цикла, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами и при их сочетании с ВИЧ-инфекцией**

Актуальной задачей нашего исследования стал поиск наиболее значимых критериев, которые позволили бы определить риск развития НМЦ у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами. С этой целью на завершающем этапе работы был применен дискриминантный анализ, позволяющий вычислить линейные классификационные функции, зависящие от нескольких наиболее информативных показателей, максимально разграничивающих данные группы.

Из всех исследуемых критериев систем ПОЛ-АОЗ и нейроэндокринной регуляции были отобраны самые информативные показатели для разграничения двух групп, не коррелирующие между собой. Оценка информативности признаков проводилась по F-критерию Фишера при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

*Такие критерии были найдены для группы женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ, – ПРЛ, ЛГ, Тс и  $\alpha$ -токоферол. Для них были построены уравнения дискриминантной функции:*

$$F_1 = -10,29 + 0,01 \times x_1 + 0,52 \times x_2 + 0,03 \times x_3 + 0,97 \times x_4,$$

$$F_2 = -6,03 + 0,01 \times x_1 + 0,26 \times x_2 + 0,38 \times x_3 + 0,62 \times x_4,$$

где

$F_1$  – линейная классификационная функция для причисления женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ, в группу с нормальным менструальным циклом,

$F_2$  – линейная классификационная функция для причисления женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ, в группу с нарушениями менструального цикла,

$x_1$  – ПРЛ,



$x_2$  – ЛГ,

$x_3$  – Тс,

$x_4$  –  $\alpha$ -токоферол,

Для работы с классификационными функциями были стандартизированы значения, по формуле:  $Z = (X - m) / S$ , где  $Z$  – стандартизированное значение переменной  $X$ ,  $m$  – среднее значение переменной,  $S$  – стандартное отклонение.

Стандартизация необходима для приведения показателей к единообразию. Относительная величина разницы между стандартными показателями в точности соответствует относительной величине различия первичных показателей.

Для получения рекомендаций по причисления тестируемой пациентки к соответствующей группе значения каждого показателя были внесены в уравнения классификационной функции. Причисление объекта к определенной группе выполняется по максимальному значению классификационной функции. Если значение в результате тестирования было положительным ( $F_1 < F_2$ ) и у женщины подтверждалось наличие нарушений менструального цикла, то результат признавался истинно положительным ( $a = 17$  человек), в противном случае – ложноотрицательным ( $c = 3$  женщины); если значение при тестировании было отрицательным ( $F_1 > F_2$ ), и у пациентки на фоне заболевания ХВГ не возникло НМЦ, то полученный результат признавался истинно отрицательным ( $b = 19$  пациенток), иначе – ложноположительным ( $d = 5$  женщин).

Для определения диагностической значимости отобранных показателей и построенных классификационных уравнений в оценке риска возникновения НМЦ у пациенток с ХВГ, были определены:

– чувствительность – доля больных с положительным результатом теста среди женщин с ХВГ с подтвержденными НМЦ, –  $a / (a + c) \times 100\% = 85\%$ ,

– специфичность – доля пациенток с отрицательным результатом теста среди женщин с ХВГ без НМЦ –  $d / (b + d) \times 100\% = 20,8\%$ ,

– диагностическая эффективность построенных классификационных уравнений (точность теста) – доля правильных результатов теста в общем количестве полученных результатов –  $(a + b) / (a + b + c + d) \times 100\% = 81,8\%$ ,

– прогностическая ценность положительного результата – вероятность наступления нарушений менструального цикла при заболевании ХВГ с положительным результатом теста –  $a / (a + b) \times 100\% = 47,2\%$ ,

– прогностическая ценность отрицательного результата – вероятность того, что при отрицательном результате теста на фоне заболевания ХВГ не возникнут нарушения менструального цикла –  $d / (c + d) \times 100\% = 62,5\%$ .

Таким образом, включение данных показателей в уравнения классификационных функций можно рассматривать как дополнительные диагностические критерии, которые обладают высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, и позволяют включать женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ, в группу риска развития нарушений менструального цикла с точностью 81,8%.

***Примеры прогнозирования риска развития НМЦ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническим парентеральным вирусным гепатитом:***

#### **Клинический пример № 1:**

Пациентка А., возраст – 28 лет.

Результаты исследования:

ПРЛ - 577 мЕД/л, ЛГ – 1,5 мЕД/мл, Тс – 8,9 нМ/л, α-токоферол – 5,24 мкмоль/л.

Расчет прогностических коэффициентов:

$$F1 = -10,29 + 0,01 * 577 + 0,52 * 1,5 + 0,03 * 8,9 + 0,97 * 5,24$$

$$F2 = -6,03 + 0,01 * 577 + 0,26 * 1,5 + 0,38 * 8,9 + 0,62 * 5,24$$

Результат:

$$F1 = 1,61$$

$$F2 = 6,76$$

Заключение: в результате расчета  $F1 < F2$ , можно предположить высокий риск возникновения НМЦ у женщины, больной ХВГ.

#### **Клинический пример № 2:**

Пациентка Б., возраст – 29 лет.

Результаты исследования:

ПРЛ - 542 мЕД/л, ЛГ –6,3 мЕД/мл, Тс – 2,7 нМ/л, α-токоферол – 10,68 мкмоль/л.

Расчет прогностических коэффициентов:

$$F1 = -10,29 + 0,01 * 542 + 0,52 * 6,3 + 0,03 * 2,7 + 0,97 * 10,68$$

$$F2 = -6,03 + 0,01 * 542 + 0,26 * 6,3 + 0,38 * 2,7 + 0,62 * 10,68$$

Результат:

$$F1 = 8,85$$

$$F2 = 8,68$$

Заключение: таким образом,  $F2 < F1$ , что позволяет прогнозировать низкий риск возникновения НМЦ у женщины, больной ХВГ.

*Для группы женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, были отобраны следующие критерии – общая АОА и ретинол.*

*Для них были построены уравнения дискриминантной функции:*

$$F_1 = -32,55 + 2,21 \times x_1 - 5,34 \times x_2,$$

$$F_2 = -27,71 + 1,64 \times x_1 - 0,64 \times x_2,$$

где

$F_1$  – линейная классификационная функция для причисления женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, в группу с нормальным менструальным циклом,

$F_2$  – линейная классификационная функция для причисления женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, в группу с нарушениями менструального цикла,

$x_1$  – АОА,

$x_2$  – ретинол,

Для работы с функциями значения были стандартизированы таким же образом, как при ХВГ.

Стандартизация применялась для приведения показателей к единообразию, относительная величина разницы между стандартными показателями в точности соответствовала относительной величине различия первичных показателей.

Для получения рекомендаций по отнесению тестируемых пациенток к соответствующей группе значения каждого показателя были внесены в уравнения

классификационной функции. Отнесение объекта к определенной группе выполнялось по максимальному значению классификационной функции. Истинно положительные значения ( $a = 7$  человек), ложноотрицательные ( $c = 2$  женщины); отрицательные ( $b = 15$  пациенток) и ложноположительные ( $d = 3$  женщин).

Для определения диагностической значимости отобранных показателей и построенных классификационных уравнений в оценке риска возникновения НМЦ у пациенток с ХВГ, были определены:

- чувствительность – 77,8%,
- специфичность – 16,7%,
- диагностическая эффективность построенных классификационных уравнений (точность теста) – 81,5%,
- прогностическая ценность положительного результата – 31,8%,
- прогностическая ценность отрицательного результата – 60%.

Таким образом, включение данных показателей в уравнения классификационных функций позволяют включать женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, в группу риска развития нарушений менструального цикла с точностью 77,8%.

***Примеры прогнозирования риска развития НМЦ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническим парентеральным вирусным гепатитом в сочетании с ВИЧ-инфекцией:***

**Клинический пример № 1:**

Пациентка В., возраст – 32 года.

Результаты исследования:

АОА - 8,6 усл.ед., ретинол – 0,33 мкмоль/л.

Расчет прогностических коэффициентов:

$$F_1 = -32,55 + 2,21 \times 8,6 - 5,34 \times 0,33$$

$$F_2 = -27,71 + 1,64 \times 8,6 - 0,64 \times 0,33$$

Результат:

$$F_1 = -15,30$$

$$F_2 = -13,82$$

Заключение: в результате расчета  $F_1 < F_2$ , что позволяет предположить высокий риск возникновения нарушений менструального цикла у женщины, больной ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

**Клинический пример № 2:**

Пациентка Г., возраст – 29 лет.

Результаты исследования:

АОА - 13,61 усл.ед., ретинол – 0,44 мкмоль/л.

Расчет прогностических коэффициентов:

$$F_1 = -32,55 + 2,21 \times 13,61 - 5,34 \times 0,44$$

$$F_2 = -27,71 + 1,64 \times 13,61 - 0,64 \times 0,44$$

Результат:

$$F_1 = -4,82$$

$$F_2 = -5,67$$

Заключение: таким образом,  $F_2 < F_1$ , что позволяет прогнозировать низкий риск возникновения НМЦ у женщины, больной ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема заболевания хроническими парентеральными вирусными гепатитами стоит достаточно остро во всем мире [5, 121, 222]. Это связано с высоким уровнем заболеваемости данными инфекциями и их обширной распространенностью, а также наличием многочисленных неблагоприятных последствий, таких как цирроз и рак [133]. В настоящее время также особого внимания заслуживает проблема сочетанного ХВГ и ВИЧ-инфекции, так как единство механизма и путей передачи данных инфекций обуславливает высокую частоту ко-инфицирования [236]. Актуальность изучения механизмов метаболических расстройств при парентеральных вирусных гепатитах у женщин репродуктивного возраста обусловлена недостаточностью сведений о состоянии системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при наличии данного патологического состояния и при коинфекции с ВИЧ, а также в зависимости от степени активности воспалительного процесса. Кроме того, является крайне мало информации о взаимосвязях нарушений репродуктивной системы и состоянии системы АОЗ при парентеральных вирусных гепатитах. Отсутствуют данные о патогенетически обоснованной коррекции антиоксидантной недостаточности данных патологических состояний.

В связи с вышеизложенным, целью работы явилось выявление закономерностей изменений системы ПОЛ-АОЗ для разработки принципов патогенетически обоснованной коррекции НМЦ у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С, а также при их сочетании с ВИЧ-инфекцией.

На первом этапе нами было проведено исследование состояния системы ПОЛ-АОЗ у пациенток с ХВГ В и С, а также при их сочетании с ВИЧ-инфекцией в сравнении с контролем.

В результате исследования у пациенток с ХВГ, выявлено статистически значимое повышение концентраций конечных ТБК-АП на фоне значимого снижения величины общей АОА,  $\alpha$ -токоферола и активности СОД, по сравнению с группой контроля. У пациенток с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, отмечено

статистически значимое увеличение продуктов липопероксидации: ДК и КД и СТ, существенное снижение величины общей АОА, активности СОД, уровня  $\alpha$ -токоферола и ретинола, в сравнении с показателями группы контроля. При оценке степени выраженности прооксидантных процессов – КОС, было обнаружено нарастание данного показателя у пациенток с ХВГ и в сочетании с ВИЧ-инфекцией, относительно группы практически здоровых женщин. Более существенное увеличение значения КОС выявлено у пациенток с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией, относительно группы больных ХВГ. Эти данные подтверждают смещение равновесия в системе «ПОЛ-АОЗ» в сторону активации прооксидантных факторов у женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ и в сочетании с ВИЧ-инфекцией, при этом у пациенток с сочетанной инфекции наблюдается более выраженный окислительный стресс.

На втором этапе нами были выявлены изменения содержания компонентов процесса липопероксидации у пациенток исследуемых групп в зависимости от степени активности воспалительного процесса. Для этого женщины, больные ХВГ В и С, были разделены на две группы: группа пациенток с минимальной и низкой степенью активности ХВГ, а также с умеренной и высокой. Группа женщин с сочетанной инфекцией была разделена аналогичным образом. Было получено, что у пациенток с ХВГ в группе с минимальной и низкой степенью активности наблюдалось снижение содержания продуктов липопероксидации – ДК и КД и СТ, а также повышение содержания ТБК-АП на фоне статистически значимого снижения общей АОА, активности СОД и ретинола с одновременным увеличением GSH по сравнению с группой контроля. В группе с умеренной и высокой степенью активности существенно увеличилась величина конечных ТБК-АП, при этом наблюдалось снижение величины общей АОА, активности СОД,  $\alpha$ -токоферола и GSSG по сравнению с группой здоровых женщин. У пациенток с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией в группе с минимальной и низкой степенью активности наблюдается снижение содержания продуктов липопероксидации – ДК и КД и СТ на фоне статистически значимого снижения общей АОА и активности СОД и  $\alpha$ -токоферола и ретинола с одновременным увеличением GSSG

по сравнению с группой контроля. В группе с умеренной и высокой степенью активности выявлено снижение ДК и КД и СТ, при этом наблюдалось снижение величины общей АОА, активности СОД, а также более выраженная недостаточность  $\alpha$ -токоферола и ретинола по сравнению с группой здоровых женщин. При сравнительном анализе полученных результатов в группах с минимальной и низкой степенью активности установлено более выраженное накопление ДК и КД и СТ на фоне более низких значений общей АОА и уровня ретинола, с незначительным увеличением активности СОД у женщин с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией по сравнению с показателями группы без сочетанной инфекции. При сравнении показателей системы ПОЛ-АОЗ в группах с умеренной и высокой степенью активности было установлено существенное накопление ДК в группе с коинфекцией, относительно группы без сочетанной инфекции. А также наблюдалась выраженная недостаточность – ретинола, что являлось результатом недостаточности антиоксидантной защиты. При рассмотрении вирусного поражения печени как воспалительного процесса, можно утверждать, что продукты процесса ПОЛ оказывают существенное влияние на активность развития воспалительной реакции. На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что у больных с ХВГ и ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией с умеренной и высокой степенью активности отмечался более выраженный дисбаланс между состоянием процессов ПОЛ и антиоксидантной системы в сторону преобладания процессов пероксидации, что является важным патогенетическим фактором, оказывающим влияние на течение инфекционного процесса.

Далее, с помощью методов корреляционного анализа, нами было выяснено, что для здоровых женщин репродуктивного возраста характерны закономерные функциональные связи, что соответствует нормальному физиологическому состоянию (ДВ.СВ. с ДК, ДК с КД и СТ, КД и СТ с  $\alpha$ -токоферолом, ТБК-АП с общей АОА, Тс с 17-ОН Пр, Тс с ЛГ, кортизол с ФСГ, ФСГ с ТБК-АП, ПРЛ с GSH). Однако при ХВГ отмечается уменьшение большинства зависимостей систем ПОЛ-АОЗ и нейроэндокринной регуляции (ДВ.СВ. с ДК, Э2 с ЛГ, ТБК-



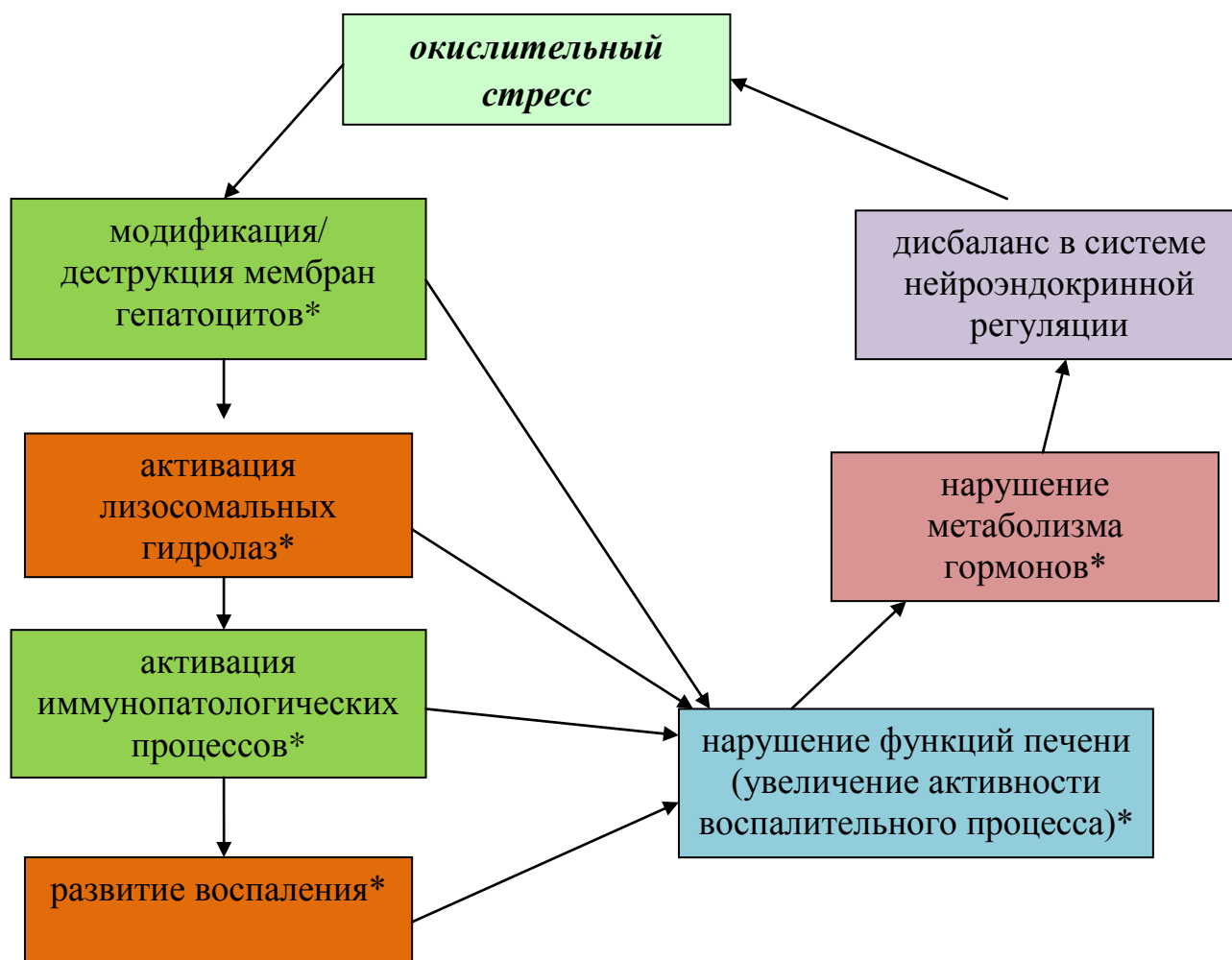
АП с ПРЛ). А при ХВГ/ВИЧ происходило увеличение нестабильных связей положительной направленности (ДК с КД и СТ, ДК с КД и СТ, КД и СТ с ДВ.СВ., КД и СТ с GSSG,  $\alpha$ -токоферола с ретинолом, ЛГ с ФСГ, ЛГ с ПРЛ, Тс с ДВ.СВ., Тс с ДК, ДВ.СВ. с кортизолом).

При анализе различий в группах с ХВГ и ХВГ/ВИЧ и наличию НМЦ статистической значимости выявлено не было. При изучении состояния процессов ПОЛ - АОЗ у женщин, больных ХВГ и ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией нами было отмечено снижение содержания  $\alpha$ -токоферола и ретинола. В связи с тем, что данные антиоксиданты существенно влияют на различные звенья репродуктивной системы [10], нами была проведена оценка частоты нарушений менструальной функции в группах больных с недостаточностью данных витаминов. При проведенной оценке частоты антиоксидантной недостаточности выявлено, что у 77,3% больных ХВГ имеется статистически значимая недостаточность  $\alpha$ -токоферола. В группе с сочетанной инфекцией также выявлена недостаточность  $\alpha$ -токоферола у 96,3% пациенток и ретинола у 81,5%. Проведенный анализ частоты встречаемости нарушений менструального цикла у пациенток, больных ХВГ, а также при их сочетании с ВИЧ-инфекцией и недостаточностью основных антиоксидантных факторов показал, что у 95,5% пациенток с ХВГ и недостаточностью  $\alpha$ -токоферола выявлены НМЦ, а у пациенток с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией и недостаточностью ретинола НМЦ выявлены в 94,1% случаев. Вероятно, это связано с тем, что антиоксиданты участвуют в работе всех звеньев регуляции гонадотропной функции гипофиза и антиоксидантная недостаточность может служить патогенетическим фактором развития нарушений репродуктивной системы у пациенток с ХВГ и в сочетании с ВИЧ-инфекцией [210].

Для отнесения женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и С и в сочетании с ВИЧ-инфекцией в группу риска по развитию НМЦ был проведен многофакторный дискриминантный анализ и определены наиболее значимые показатели системы ПОЛ-АОЗ и нейроэндокринной регуляции. Такие показатели были найдены для группы женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ В и

С, – ПРЛ, ЛГ, Тс и  $\alpha$ -токоферол. Для группы женщин, больных ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией – общая АОА и ретинол. Данные показатели позволят отнести пациенток с ХВГ в группу риска развития НМЦ с точностью 81,8%, а пациенток с ХВГ в сочетании с ВИЧ-инфекцией в группы риска развития НМЦ с точностью 77,8%.

Таким образом, резюмируя полученные результаты, а также литературные данные, нами предложена следующая схема развития воспалительного инфекционного процесса у больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами (рис.16). Наряду с уже известными данными литературы, постулирующими многочисленные изменения мембран гепатоцитов, приводящих к нарушению функционирования печени, мы показали наличие стойких дизрегуляторных влияний со стороны системы нейроэндокринной регуляции и компонентов липопероксидации. Причем, с увеличением степени воспалительного процесса происходит увеличение интенсивности окислительного стресса и это приводит к дисбалансу в системе нейроэндокринной регуляции. В результате создается «замкнутый» круг, когда регуляторные механизмы клетки не в состоянии восстановить исходный гомеостаз. Возможно дальнейшее закрепление данного состояния у больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами, благодаря функционированию цикла с положительной обратной связью по воспроизводству токсических продуктов липопероксидации.

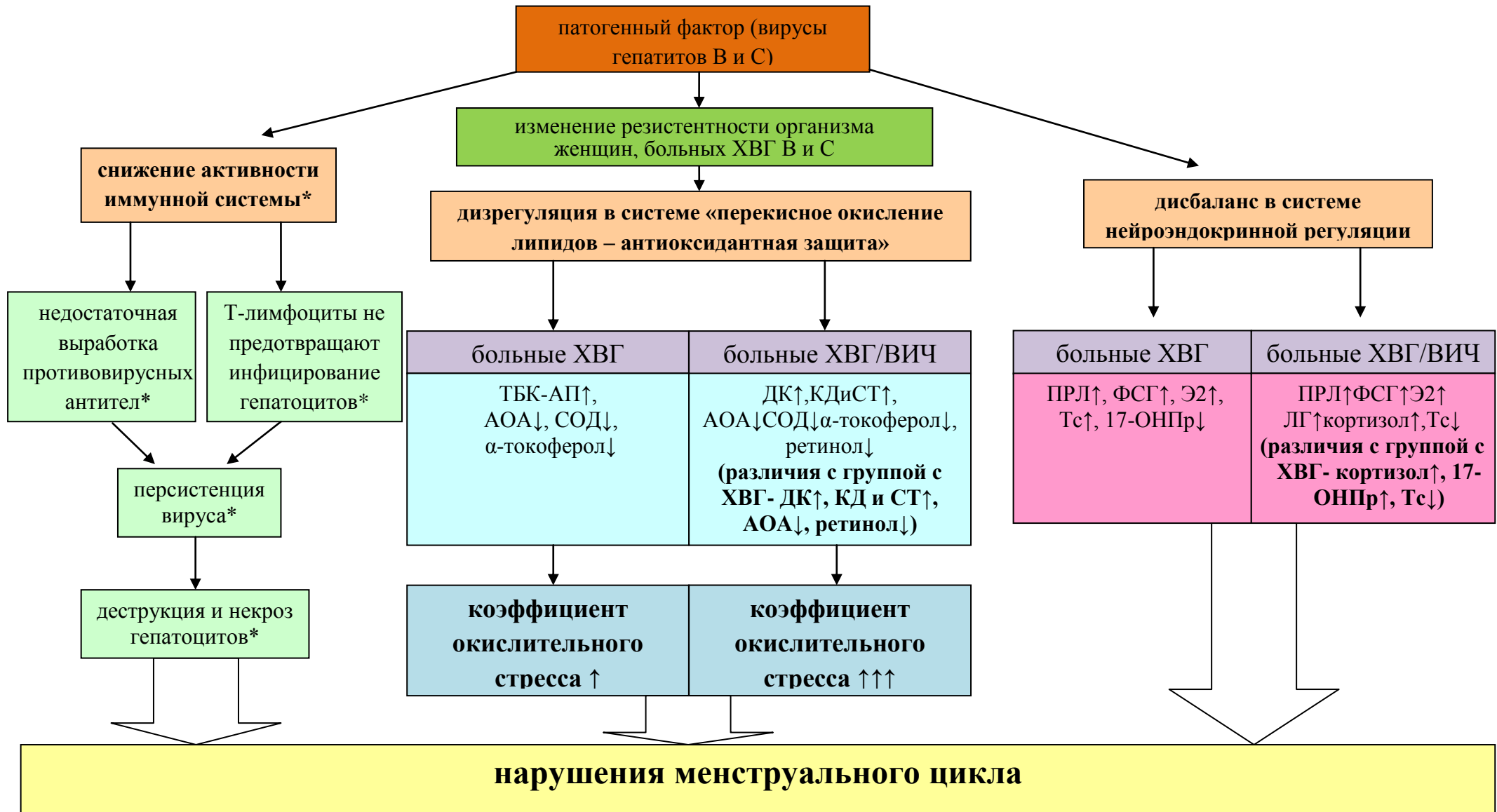


**Рисунок 16** – Концептуальная схема развития воспалительного процесса в печени у больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами  
Примечание: \* - по данным литературы

Далее нами была предложена концептуальная схема развития НМЦ у женщин, больных ХВГ В и С и ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией (рис. 17).

Являясь системным воспалительным заболеванием, ХВГ, а в особенности в сочетании с ВИЧ-инфекцией, приводит к изменению состояния практически всех органов и систем организма, в том числе основных констант гомеостаза. Помимо неполноценного клеточно-опосредованного иммунного ответа на вирусную инфекцию, обнаруживаются нарушения функционирования системы ПОЛ-АОЗ. При этом наличие ВИЧ-инфекции при ХВГ характеризуется более выраженным дисбалансом, во много обусловленном удвоенной вирусной нагрузкой данной

коморбидной патологии. Существенная недостаточность  $\alpha$ -токоферола при ХВГ В и С и ретинола при ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией, безусловно обладает важной патогенетической значимостью в развитии НМЦ, вследствие непосредственного участия данных компонентов системы АОЗ в функционировании репродуктивной системы. Своевременная коррекция антиоксидантной недостаточности, позволит предотвратить развитие НМЦ при данной патологии.



**Рисунок 17** – Концептуальная схема развития нарушений менструального цикла у женщин, больных ХВГ В и С и ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Примечание: \* - по данным литературы.

## ВЫВОДЫ

1. У женщин репродуктивного возраста, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами В и С, установлено увеличение содержания конечных ТБК-активных продуктов перекисного окисления липидов на 90,3% ( $p=0,006$ ) с одновременным снижением величины общей АОА на 39,4% ( $p<0,001$ ), активности СОД на 23,2% ( $p<0,001$ ) и уровня  $\alpha$ -токоферола на 23,5% ( $p=0,005$ ).

2. У женщин репродуктивного возраста, больных хроническим парентеральными вирусными гепатитами В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией, установлено увеличение уровней ДК на 65,2% ( $p<0,001$ ), КД и СТ в 2,4 раза ( $p<0,001$ ), на фоне снижения значений общей АОА на 50,3% ( $p<0,001$ ), СОД на 10,8% ( $p<0,001$ ),  $\alpha$ -токоферола на 28,8% ( $p<0,001$ ) и ретинола на 27,7% ( $p<0,001$ ).

3. В группе с ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией, относительно группы с ХВГ В и С, отмечался более выраженный окислительный стресс, что подтверждалось увеличением показателя коэффициента окислительного стресса в 5,5 раз ( $p<0,001$ ).

4. При наличии минимальной и низкой степени активности воспалительного процесса у пациенток, больных ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией, в сравнении с больными ХВГ В и С, происходило накопление ДК в 2,2 раза ( $p<0,001$ ) и КД и СТ в 3,9 раз ( $p<0,001$ ) на фоне более низких значений общей АОА в 1,3 раза ( $p=0,006$ ), уровня ретинола в 1,6 раз ( $p=0,012$ ) и увеличения активности СОД в 1,2 раза ( $p=0,034$ ). При умеренной и высокой степени активности воспалительного процесса у пациенток, больных ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией отмечалось повышение содержания ДК в 2,4 раза ( $p=0,004$ ) и снижение уровня ретинола в 2 раза ( $p=0,030$ ).

5. В группе с сочетанной инфекцией наблюдалось повышение уровня кортизола в 1,7 раз ( $p < 0,001$ ) и 17-ОН-прогестерона в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), при понижении уровня тестостерона в 2 раза ( $p < 0,001$ ).

6. При ХВГ отмечалось ослабление большинства корреляционных зависимостей систем ПОЛ-АОЗ и нейроэндокринной регуляции, характерных для

группы контроля; при ХВГ/ВИЧ регистрировалось увеличение внутри- и межсистемных взаимосвязей, с преобладанием связей положительной направленности.

7. У пациенток с ХВГ В и С недостаточность  $\alpha$ -токоферола ассоциировалась с высокой частотой нарушений менструального цикла в 95,5% случаев ( $p=0,009$ ), у пациенток с ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией отмечалась недостаточность ретинола, которая ассоциировалась с нарушениями менструального цикла в 94,1% случаев ( $p=0,047$ ).

8. Совокупный анализ полученных данных позволил обосновать патогенетическую коррекцию антиоксидантной недостаточности при хронических парентеральных вирусных гепатитах В и С и наличием нарушений менструального цикла: препараты  $\alpha$ -токоферола при ХВГ В и С и ретинола при ХВГ В и С в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

17-ОН-Пр – 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон, 17-ОН-прогестерон

АОА – общая антиокислительная активность

АОЗ – антиоксидантная защита

АФК – активные формы кислорода

ГНС – гипофизарно-надпочечниковая система

ГЯС – гипофизарно-яичниковая система

ДВ.СВ. – двойные связи

ДК – диеновые конъюгаты

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛГ – лютеинизирующий гормон

КД и СТ – кетодиены и сопряженные триены

КОС – коэффициент окислительного стресса

МДА – малоновый диальдегид

НМЦ – нарушения менструального цикла

ПРЛ – пролактин

Тс – тестостерон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

E<sub>2</sub> – эстрадиол

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК-АП – активные продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой

ХВГ – хронический вирусный гепатит

ХВГ/ВИЧ – хронический вирусный гепатит в сочетании с ВИЧ-инфекцией

GSH – восстановленный глутатион

GSSG – окисленный глутатион



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, Ж.И. Человек и противокислительные вещества / Ж.И. Абрамова, Г.И. Оксенгендлер. - Л.: Наука, 1985. - 280 с.
2. Абрамченко, В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве и гинекологии / В.В. Абрамченко. - Спб.: Деан, 2001. - С. 62.
3. Алексеева, М. Н. Хронические вирусные гепатиты в цирротической стадии / М. Н. Алексеева, Т. П. Демиденко, А. Г. Рахманова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 4. – С. 27-30.
4. Алиева, Н.А. Особенности репродуктивного здоровья девушек – подростков с ожирением различного генеза: Автореф. дис. ...к-та мед. наук: 14.00.01 / Волгоградский гос. мед. ун-т. – Волгоград, 2007. – 22 с.
5. Антонова, Т.В. Вирусные гепатиты у подростков: трудные пациенты / Т.В. Антонова, Д.А. Лиознов // Практическая медицина. – 2006. – Т. 18. - №4. – С. 24-25.
6. Арипходжаева, Г.З. Глутатионовая система и интоксикационный синдром при хроническом гепатите С / Г.З. Арипходжаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2014. № 4. С. 39-42.
7. Арчаков, А.И. Микросомальное окисление / А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1975. – 327с.
8. Астафьев, В.А. Оценка заболеваемости вирусным гепатитом С в Иркутской области по интегральному эпидемиологическому показателю / Астафьев В.А., Савилов Е.Д., Чемезова Н.Н., Степаненко Л.А. // Сибирский медицинский журнал, 2012, № 6, С. 120-122.
9. Афонина, Е.С. Современное состояние проблемы лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (обзор литературы) / Е.С. Афонина, Л.В. Смекалкина // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 22. - № 2. – С. 116-121.
10. Бабичев, В.Н. Витамины и их роль в функционировании репродуктивной системы / В.Н. Бабичев, Т.В. Ельцева // Проблемы эндокринологии. - 1995. -Т. 39, №2. - С. 51-55.

11. Балаболкин, М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами а-липоевой кислоты / М.И. Балаболкин, В.М.Креминская, Е.М. Клебанова // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т.51. - №3. - С.22-33.
12. Барабой, В.А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов / В.А. Барабой // Успехи современной биологии. - 1991. - Т.111. - № 6. - С. 923-932.
13. Баранаева, Н.Ю. Нормальный менструальный цикл и его нарушения [Электронный ресурс] / Н. Ю. Баранаева // Consilium Provisorum. – 2002. – Т.2, № 3. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/8921>.
14. Бартлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции, 2005 – 2006 / Д. Бартлетт, Д. Галлант - Издательская бизнес группа Дж. Хопкинса. Балтимор. Мэриленд. США. - 2006. – 455 с.
15. Бацков, С.С. Гастроэнтерология и гепатология. Учебное пособие/ С.С. Бацков, А.Н. Беляев, А.В. Гордиенко и др. – СПб: Политехникасервис, 2014. – 260 с.
16. Белобородова, Э. И. Структурно-функциональное поражение миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом / Э. И. Белобородова, И. П. Челнова, Е. В. Белобородова, В. Г. Челнов, Л. И. Тюкалова, И. Л. Пурлик, Д. В. Чвырина, С. Г. Шкорлупа // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2010. – Т.25, № 3-1. – С. 33-38.
17. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. ВИЧ-инфекция. - СПб. Изд-во «Питер». - 2003. - 362 с.
18. Беляков, Н.А. Метаболический синдром у женщин / Н. А. Беляков, Г.Б. Сеидова, С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – С. 9-13.
19. Болдырев, А. А. Окислительный стресс и мозг / А.А. Болдырев // Соросовский образов. журнал. – 2001. – № 4. – С. 21–28.
20. Боярский, К. Ю. Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков,

- Е.А. Машкова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т.LVIII, № 3. – С. 75-85.
21. Буеверов, А.О. Иммунологические механизмы повреждения печени /А.О. Буеверов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т.8, №5. – С.18–21.
22. Бузина, ТС. Психологическая модель профилактики зависимости от психоактивных веществ и сочетанных с ней парентеральных инфекций: Автореф. дис. ...д-ра псих. наук. – М. - 2016. – 41с.
23. Булыгин, В.Г. Активность тканевых ферментов печени и лимфоцитов периферической крови у детей с хроническим гепатитом В / В.Г. Булыгин, Н.А. Аксенова, Г.В. Булыгин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. Т. 20. № 1. С. 52-56.
24. Бурлакова, Е.Б. Перекисное окисление липидов и природные антиоксиданты / Е.Б. Бурлакова, Н.Г. Храпова // Успехи биол. химии. - 1985. - Т.54, №9. - С. 1540-1548.
25. Бутрова, С.А. Ожирение / С.А. Буторова // Клиническая эндокринология; под ред. Н. Т. Старкова. – СПб. : Питер, 2002. – С. 497-510.
26. Величковский, Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды / Б.Т. Величковский // Вестник РАМН. - 2001. - №6. - С. 45-52.
27. Виноградова, Т.Н. О совершенствовании диспансеризации больных хроническими вирусными инфекциями: ВИЧ/СПИДом и хроническими вирусными гепатитами в условиях поликлиник / Виноградова Т.Н. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6. - №1. – С. 6-10.
28. Вирусный гепатит. Доклад секретариата Всемирной организации здравоохранения. 134 сессия всемирной ассамблеи здравоохранения. Пункт 10.5 повестки дня. EB134.R18 от 25.01.2014 г.
29. Владимиров, Ю.А. Активные формы кислорода и азота: значение для диагностики, профилактики и терапии / Ю.А. Владимиров // Биохимия. - 2004. - Т.69 - №1. - С.1-3.

30. Владимиров, Ю.А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. - 2000. - Т.6. - №9. - С. 30 - 37.
31. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, В.И. Арчаков. - М.: Наука, 1972. – 252 с.
32. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю.А. Владимиров // Вестник РАМН. - 1998. - №7. - С.43-51.
33. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопр. мед. химии. - 1987. - №1. - С. 118-122.
34. Гаврилов, В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаборат. Дело. - 1983. - №3. - С. 33-36.
35. Галкина, С.И. Влияние различных форм витамина А и его сочетания с витамином Е на перекисное окисление липидов / С.И. Галкина // Вопросы мед. химии. - 1984. - Т.30, Вып.4. - С. 91-94.
36. Гейвандова, Н.И. Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С. / Н.И. Гейвандова, А.В. Ягода, Д.А. Гудзовская, И.В. Косторная // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. Т.18 №6. – С. 38–42.
37. Гепатит В и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией. / Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ №7. - 2006. –31 с.
38. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией. / Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ №6. - 2006. – 53 с.
39. Герасимов, А.М. Противокислородная защита организма / А.М. Герасимов, Н.В. Деленян, М.Т. Шаов. – М., 1998. – 187 с.

40. Дагбаева, Л.Ц. Диагностические критерии окислительного стресса у новорожденных / Л.Ц. Дагбаева // Акт. вопросы перинатальной патологии. – Иркутск ; Улан-Батор, 2003. – С. 37–41.
41. Данусевич, И.Н. Нарушение овариальной функции у девушек с гипоталамическим синдромом (вопросы патогенеза и диагностики): Автореф. дис. ... к.м.н.: 14.00.01. / ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 2000. - 23с.
42. Даренская, М.А. Закономерности изменений процессов ПОЛ-АОЗ и гормональной регуляции в различные периоды становления репродуктивной системы у больных сахарным диабетом 1 типа: Автореф. дис. ... к. б. н.: 14.00.16 / ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск. – 2005. – 24с.
43. Даржаев З.Ю. Вторичный поликистоз яичников при нейро-эндокринной форме гипоталамического синдрома (вопросы патогенеза и диагностики): Автореф. дис. ... к.м.н.. - Иркутск. - 2000. - 25с.
44. Девиен, Е. А. Хронический гепатит С в Ульяновской области как медико-социальная проблема / Е.А. Девиен, Л.М. Киселева, Р.Ф. Бурганова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 86-90.
45. Денисов, Л. Н. Роль витаминов-антиоксидантов и селена в процессах свободнорадикального окисления и их значение в ревматологии / Л. Н. Денисов, Л. С. Лобарева // Междунар. мед. журн. – 1998. – № 5. – С. 449–453.
46. Дмитриев, Л.Ф. Радикальные состояния и циклические превращения липидов в биологических мембранах: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. - М. - 1994.
47. Доманский, А.В. Окислительные процессы, индуцируемые органической гидроперекисью в эритроцитах человека: хемилюминесцентные исследования / А.В. Доманский, Е.А. Лапшина, И.Б. Заводник // Биохимия. - 2005.- Т.70. - Вып. 7. - С.922-932.
48. Донцов, Д. В. Оценка степени активности хронического гепатита С [Электронный ресурс] / Д.В.Донцов, Ю.М. Амбалов, В. В. Васильева // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. –Режим доступа: <http://www.science-education.ru/100-4949>.

49. Дубинина, Е.Е. Биологическая роль супероксидного анион-радикала и супероксиддисмутазы в тканях организма / Е.Е. Дубинина // Успехи соврем. Биол. - 1989. - Т.108. - №1 (4). - С. 3-18.
50. Еналеева, Д.Ш. Зависимость активности аланинаминотрансферазы от пола пациента при вирусных гепатитах В / Д.Ш. Еналеева, Д.Т. Бешимова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т.93, № 3. – С. 456-457.
51. Еремина, Е. Ю. Конкурс по специальности «Гепатология», VIII Съезд НОГР (третья премия). Факторы риска прогрессирования хронических гепатитов и циррозов печени / Е.Ю Еремина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 6. – С. 101-106.
52. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев, К.В. Козлов. – СПб.: Фолиант. - 2011. – 304 с.
53. Зборовская, И.А. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты / И.А. Зборовская, Н.В. Банникова // Вестник Росс. академии мед. наук. - 1995. - №6. - С. 53-60.
54. Зенков, Н.К. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков. В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова. - М.: МАИК<< Наука/Интерпериодика>>, 2001. - 343с.
55. Зенков, Н.К. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньшикова // Успехи современной биологии. - 1993. - Т.113, Вып.3. - С. 286-296.
56. Змушко, Е.И. Вирусный гепатит / Е.И. Змушко, Е.С.Белозеров, Е.А. Иоанниди - М., Элиста: АПП «Джангар». - 2002. – 160 с.
57. Зуева, Л.П. Эпидемиологическая оценка распространенности вирусных гепатитов В и С у персонала и пациентов в стационарах С- Петербурга / Л.П. Зуева, А.Г. Рахманова, Е.Н. Колосовская, З.П. Калинина, О.Е. Петрова, М.И. Дмитриева // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2012. - №2, - С. 41-45.
58. Зюзенков, М.В. Антиоксидантная терапия больных системной красной волчанкой / М.В. Зюзенков, Н.П. Митьковская // Всесоюзный съезд ревматологов, 4-й: Тез. Докл. – Минск. – 1991. – С. 254.

59. Иванов, А.В. Молекулярная биология вируса гепатита С. / А.В. Иванов, А.О. Кузякин, С.Н. Кочетков // Успехи биологической химии. –2005. – Т. 45. – С. 37–86.
60. Ивашкин, В.Т. Современные схемы лечения хронического гепатита С / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.А. Морозова, Е.О. Люсина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2012. - Т.22. - №1. - С. 36-44.
61. Ивашкин, В.Т. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы / В.Т. Ивашкин, М.А. Морозова, М.В. Маевская, И.А. Соколова, Е.Н. Герман, М.В. Бундина // РЖГГК. 2009, Т. 19, №1. – С. 4-15.
62. Игнатова, Т.М. Хронические заболевания печени вирусной и невирусной этиологии у беременных: тактика ведения, лечения / Т. М. Игнатова // Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. Информационный бюллетень. – 2000. – № 2 (9). – С. 64-66.
63. Ильмухина, Л.В. Функциональное состояние вегетативной нервной системы при хроническом вирусном гепатите В / Л.В. Ильмухина, Л.М. Киселева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т.82, № 7. – С. 32-35.
64. Калинина, Э. Н. Интенсивность перекисного окисления липидов мембран у больных вирусными гепатитами / Э.Н. Калинина, Л.Б. Кижло, А.А. Урбазаева, А. Н. Емельянова, Э. И. Сергеева // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2005. – № 7. – С. 122-124.
65. Камилова, С.К. Эпидемиологическая характеристика и перинатальные исходы у беременных с вирусными гепатитами В и С / С.К. Камилова // «Вестник Авиценны». – 2012. – № 3 (52). – С. 89-92.
66. Канестри, В.Г. Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных / В.Г. Канестри, А.В. Кравченко, О.А. Тишкевич и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2001. - N 1. - С. 56-57.
67. Кения, М.В. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе / М.В. Кения, А.Н. Лукаш, Е.П. Гуськов // Успехи соврем. Биологии. – 1993. – Т.113. - №4. – С.456-470.

68. Клебанов, Г.И. Оценка АОА плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин // Лаб. дело. - 1988. - №5. - С. 59-60.
69. Климентьева, Г.И. Морфофункциональное состояние печени и гормональный гомеостаз у пациентов с сахарным диабетом / Г. И. Климентьева, И.А. Курникова, С. Н. Бабин // II Всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ : Сборник тезисов. – 2014. – С. 134.
70. Ковальский, Г. Б. Структурные основы генеративной и эндокринной функции яичников в норме и патологии / Г. Б. Ковальский, Э. М. Китаев, Б. Я. Рыжавский [и др.]. – Санкт-Петербург, 1996. –182 с.
71. Козлов, К.В. Хронические вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение, наблюдение и экспертиза в военно-медицинских учреждениях: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14.01.09 / Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2015. –32 с.
72. Коколина, В. Г. Гинекологическая эндокринология детей и подростков / В. Г. Коколина. – М. : Медицинское информационное агентство, 2001. – 287 с.
73. Колесникова, Л.И. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (Обзор) / Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина, М.А. Даренская, Б.Я. Власов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2012. – Т. 32, №1. – С.58–66.
74. Колесникова, Л.И. Оценка процессов липопероксидации у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией с помощью интегрального показателя / Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина, В.В. Долгих [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - № 6. - С. 29-31.
75. Колесникова, Л.И. Патент 2011617323 Российская федерация. Программа для расчета коэффициента окислительного стресса на основе параметров системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты в крови / Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина, В.П. Олифиренко [и др.] // Свидетельство



- о гос. регистрации программы для ЭВМ №2011615688, 21.09.2011. – М., 2011. – 1 с.
76. Колесникова, Л. И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16 / Л. И. Колесникова. – Иркутск, 1993. – 39 с.
77. Кольман, Я. Наглядная биохимия: Пер. с нем. / Я. Кольман, К.Г. Рем. - М.: Мир, 2000. - 469 с.
78. Косенко, Н.А. Особенности морфофункциональных изменений в плаценте у беременных с хроническими вирусными гепатитами В и С / Н.А. Косенко, Н.Н. Волкова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 45. – С. 79-83.
79. Крыжановский, Г.Н. Дизрегуляторная патология / Г.Н. Крыжановский – М. «Медицина», 2002 – 630 с.
80. Кузнецов, В.И. Состояние структурных и функциональных показателей биомембран у реконвалесцентов с острым гепатитом В / В.И. Кузнецов, Н.Д. Ющук, В.В. Моррисон // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006, Т.16. №5. – С. 20–25.
81. Кулинский, В.И. Биологическая роль глутатиона / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Успехи соврем. биологии. - 1990. - Т.110, вып.1(4). - С. 20-33.
82. Кулинский, В.И. Обмен глутатиона / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Успехи современной биологии. - 1990. - Т.31. - С. 157-179.
83. Кулинский, В.И. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Успехи совр. биологии. - 1993. - Т.113, вып.1. - С. 107-122.
84. Курашова, Н.А. Изменения нейрогормональной регуляции и свободнорадикального окисления липидов у женщин с гипоталамическим синдромом в различных возрастных периодах: Автореф. дис. ...к-та биол. наук: 14.00.16 / ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 2005. – 20 с.
85. Лабыгина, А.В. Эффективность эфферентных методов в комплексной терапии больных с гипоталамическим синдромом и репродуктивными

- нарушениями: Автореф. дис. ...к-та мед. наук: 14.00.01 / ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 2004. – 26 с.
86. Лакомкин, В.Л. Защитное действие убихинона (коэнзима Q10) при ишемии и реперфузии сердца / В.Л. Лакомкин, О.В. Коркина, В.Г. Цыпленкова и др. // Кардиология. - 2002. - №42 (12). - С. 51–55.
87. Ланкин, В.З. Влияние свободных жирных кислот на липопероксидазную активность антиоксидантных ферментов - Se-содержащей глутатионпероксидазы и неселеновой глутатион-S-трансферазы / В.З. Ланкин, Т.Н. Бондарь, А.К. Тихадзе // Докл. АН СССР. - 1997. - Т.357, вып.5. - С. 828-831.
88. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. // Кардиология. – 2000. – 7. – С. 48-61.
89. Лебедева, Т. Б. Современные аспекты репродуктивного здоровья девочек и девушек / Т. Б. Лебедева, А. Н. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т.LVI, № 4. – С. 66-73.
90. Лекарева, Т.М. Роль половых стероидных гормонов и пролактина в патогенезе предменструального синдрома / Т. М. Лекарева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т.LVI, № 3. – С. 100-106.
91. Лечение ВИЧ-инфекции [Электронный ресурс] / Под ред. К. Хоффмана, Ю. К. Рокстро, Б.С. Кампса. – 2005. – 565 с. –Режим доступа: [http://tb-hiv.ru/doc\\_pdf/vih/HIVMedicine2005.pdfv](http://tb-hiv.ru/doc_pdf/vih/HIVMedicine2005.pdfv).
92. Лобзин, Ю.В. Возможности и перспективы лечения хронического гепатита С у детей и взрослых (обзор литературы) / Ю.В. Лобзин, Л.Г. Горячева, Н.В. Рогозина // Медицина экстремальных ситуаций. – 2015. - №2. – С.8-16.
93. Луцкий, М. А. Оксидантный стресс в патогенезе рассеянного склероза / М. А. Луцкий, И. Э. Есауленко // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – № 3. – С. 26–30.
94. Лю, Б.Н. Роль митохондрий в развитии и регуляции уровня окислительного стресса в норме, при клеточных патологиях и реверсии опухолевых клеток /

- Б.Н. Лю, М.Б.Лю, Б.И.Исмаилов // Успехи соврем. Биологии. - 2006. - Т.126. - №4. - С. 388-398.
95. Ляйфер, А.И. Система перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита и роль ее нарушений в патогенезе сахарного диабета и ангиопатий /А.И.Ляйфер, М.Н.Солун //Пробл. Эндокринологии. – 1993. – Т.39. - №1. – С.57-60.
96. Маев, И.В. Заболевания печени (Обзор материалов Семнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели, 10-12 октября 2011 г., Москва) / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый, Е.А. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2012. - Т.22. - №3. - С.49-56.
97. Мазо, В.К. Свободнорадикальное окисление и антиоксиданты пищи при аллергических реакциях / В.К. Мазо, Л.И. Ширина // Физиология и биохимия питания. - 2000. - №3. - С. 12-17.
98. Макарова, С. В. Современный взгляд на проблемы репродуктивного здоровья у женщин с ВИЧ-инфекцией и вирусными контактными гепатитами / С. В. Макарова, Е. В. Тимофеева, Н. В. Иванова // Журнал инфекционной патологии. – 2013. – Т.20, № 1-4. – С. 82-84.
99. Маколкин, В. И. Внутренние болезни: учебник. - 6-е изд., перераб. и доп. / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко, В. А. Сулимов. - 2012. - 768 с. : ил.
100. Мальцев, Г.Ю. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / Г.Ю. Мальцев, Н.В. Тышко // Гигиена и санитария. - 2002. - №2. - С. 69-72.
101. Мальчикова, Л.П. Изменение некоторых показателей перекисного окисления липидов и антиокислительной активности слюны при гормональных нарушениях у женщин / Л.П. Мальчикова, Т.И. Витенко, Д.И. Бенедиктов // Тезисы докладов научной конференции ЦНИЛ Свердловского мед. института. - Свердловск. - 1989. - С. 85-86.
102. Маслова, М.Н. Молекулярные механизмы стресса / М.Н.Маслова // Российский физиол. Журн. им. И.М.Сеченова. - 2005. - №11. - С. 1320-1328.

103. Меерсон, Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. - М.: Наука, 1981. – 158с.
104. Меньшикова, Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. и соавт. М. •.«Слово», 2006. — 503 с.
105. Меньшикова, Е.Б. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., В.А. Труфакин. - Новосибирск: АРТА, 2008.
106. Меньшикова, Е.Б. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, Н.К.Зенков, С.М.Шергин. - Новосибирск: Изд. СО РАМН, 1994. - 203с.
107. Меньшикова, Е.Б. Свободнорадикальное окисление как универсальный компенсаторно-приспособительный механизм / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков // Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные и клинические аспекты: Материалы Всероссийской конференции, 4-6 ноября 2002 г. - Новосибирск, 2002. - С. 304-305.
108. Михайлов, М.И. Эпидемиология вирусных гепатитов / М.И. Михайлов, Е.Ю. Малинникова, И.А. Потемкин, Т.В. Кожанова, О.В. Исаева, Л.Ю. Ильченко, К.К. Кюрегян // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. - №1. - С.78–85.
109. Молашенко, Н.В. Состояние репродуктивной функции и критерии компенсации заболевания у взрослых пациентов с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников / Н.В. Молашенко, А.И. Сазонова, Е.А. Трошина // II Всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ : Сборник тезисов. – 2014. – С. 86.
110. Натяганова, Л.В. Роль окислительного стресса в патогенезе лабильной и стабильной артериальной гипертензии у подростков: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Иркутск, 2010. – 21 с.

111. Нечаев, В.В. Хронические вирусные гепатиты: прошлое, настоящее, будущее / В.В. Нечаев, С.Л. Мукомолов, В.Ю. Назаров, Л.Н. Пожидаева, В.В. Чахарьян // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. - № 3. – С. 4-9.
112. Ниаури, Д.А. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции яичников / Д. А. Ниаури, Л. Х. Джемлиханова, А. М. Гзгзян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т.LIX, № 1. – С. 84-90.
113. Никифоров, О.Н. Перекисное окисление липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных инсулинзависимым сахарным диабетом / О.Н.Никифоров и др. // Проблемы эндокринологии. – 1997. - №5. – С.16-19.
114. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: Государственный доклад. – М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013. – 176 с.
115. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2013 году: Государственный доклад. – Иркутск: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области, 2014. – 249 с.
116. Онищенко, Г. Г. О государственных мерах по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваемости инфекционными гепатитами / Г. Г. Онищенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 3. – С. 4-8.
117. Орлова, В.С. Эпидемиология нарушений менструальной функции девушек-подростков на популяционном уровне на примере Белгородской области / В. С. Орлова, И. В. Калашникова, О. В. Моцная // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т.LVIII, № 3. – С. 67-74.
118. Отарбаев, Н.К. Гормональный статус пациенток с ожирением в сочетании с синдромом поликистоза яичников / Н.К. Отарбаев, А.К. Дурманова, Ж.Н. Ибраева, Г.Б. Доненбаева, А.С. Сайдахметов, Б.М. Аккожина // II Всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ : Сборник тезисов. – 2014. – С. 438.

119. Пестрикова, Т.Ю. Характеристика морфофункциональных изменений в плаценте у беременных с хроническими вирусными гепатитами В и С / Т.Ю. Пестрикова, Н.А. Косенко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. - №4. – С. 59-62.
120. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В., Карандашова И.В., Неверов А.Д., Михайловская Г.В., Долгин В.А., Лебедева Е.Б., Пашкина К.В., Коршунова Г.С. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2012. - №3. - С. 4-9.
121. Плахтий, Л.Я. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных хроническим вирусным гепатитом С / Л.Я. Плахтий, Б.С. Нагоев, Б.И. Отараева, А.К. Тадеева, А.Ч. Цховребов // Успехи современного естествознания. - 2010. № 9. С. 141-143
122. Плотникова, Ю. К. Доклад «Актуальные вопросы организации медицинской помощи пациентам с хроническими вирусными гепатитами. Коинфекция ВИЧ+ВГС». Круглый стол. Итоговая конференция 15 апреля 2016г Иркутск.
123. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В.В. Покровский, Т.Н. Ермак, В.В.Беляева, О.Г. Юрин - М.: ГЭОТАР Медицина, - 2000. - 489 с.
124. Покровский, В.В. Когда наступит перелом в борьбе с ВИЧ/СПИДом / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2006. – №6. - С. 4-9.
125. Практическая гепатология. Под. ред. академика РАМН Н.А. Мухина. Пособие. - М.- 2004. – 294 с.
126. Радаева, Е. В. Вегетативный статус у больных хроническим вирусным гепатитом / Е.В. Радаева, А.В. Говорин, М.В. Чистякова, Н.А. Соколова, Д.Н. Зайцев, Н.А. Нахапетян // Тюменский медицинский журнал. – 2011. - №2. – С. 9-10.
127. Радаева, Е. В. Тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни больных хроническими вирусными гепатитами / Е.В. Радаева, А.В. Говорин,

- М.В. Чистякова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т.109. - №2. – С. 63-65.
128. Ратникова, Л.И. Современная патогенетическая терапия хронического гепатита С / Л.И. Ратникова, Д.В. Пирогов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучения. - 2014. - № 3. - С. 69-71.
129. Рахманова, А.Г. ВИЧ-инфекция (клиника и лечение) / А.Г.Рахманова. - СПб., издательство ССЗ. - 2000. - 370 с.
130. Рахманова, А.Г. ВИЧ-инфекция. Клиника и лечение. Приверженность к лечению. Химиопрофилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку. Диагностика и лечение ВИЧ-инфекции у детей. Медицинское, социальное и психологическое консультирование. / А.Г. Рахманова, Е.Н. Виноградова, Е.Е. Воронин, А.А. Яковлев // Руководство для медицинской и социально-психологической служб. – Изд-е 2-е, пер., доп. – СПб.: Изд-во «ВВМ». - 2006. – 158 с.
131. Рейзис, А. Р. Хронические вирусные гепатиты – общая проблема педиатра, инфекциониста и гастроэнтеролога / А. Р. Рейзис // Доктор.Ру. – 2008. – № 1. – С. 38-42.
132. Рогинский, В.А. Фенольные антиоксиданты: Реакционная способность и эффективность / В.А. Рогинский. - М.: Наука, 1988. - 150 с.
133. Савилов, Е. Д. Эпидемиологические проявления вирусного гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас / Е.Д. Савилов, С.И. Малов, И.В. Малов, D. Gantulga, И.А. Мирошниченко, N. Erdenebayar, Л.С. Орлова, R. Nyamadawa, B. Dulguun // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. - №1. – С. 9-17.
134. Савилов, Е.Д. Проявления инфекционной заболеваемости в условиях экологического неблагополучия / Савилов Е.Д., Ильина С.В., Брико Н.И. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – №5. – С.34-38.
135. Савилов, Е.Д. Теоретические аспекты управления инфекционной заболеваемости в условиях техногенного загрязнения окружающей среды / Е.Д.

- Савилов // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008.– №1. – С.43-46.
136. Сазонова, Е.О. Особенности метаболизма эстрогенов у пациенток с симптомной миомой матки и доброкачественными заболеваниями молочных желез / Е.О. Сазонова, М.М. Высоцкий, Л.Р. Гараева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т.LX, № 6. – С. 70-73.
137. Сарычева, Ю. А. Суставной синдром у больных с хроническим вирусным гепатитом С / Ю.А. Сарычева, Т.В. Чернышёва, И.В. Ткаченко // Медицинский альманах. – 2011. – № 6. – С. 265-267.
138. Серов, В. В. Современная классификация вирусных гепатитов [Электронный ресурс] / В. В. Серов // Гастроэнтерология. – 1996. – № 3. – Режим доступа: [http://rmj.ru/articles\\_2996.htm](http://rmj.ru/articles_2996.htm).
139. Скулачев, В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода / В.П. Скулачев // Соросовский Образовательный Журнал. - 2001. – Т. 7, №6. - С. 4-10.
140. Слепцова, С.С. Вирусные гепатиты, как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в республике Саха-Якутия / С.С. Слепцова, А.Г. Рахманова, Т.Т. Бугаева // ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. - 2012. Т. 4. – №2, - С.109-116.
141. Соколова, Е.В. Ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации / Е.В. Соколова, В.В. Покровский, Н.Н. Ладная // Терап. архив. - 2013. - № 11. - С. 10-15.
142. Соодаева, С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / С.К.Соодаева // Пульмонология. - 2006. - №5. - С.122-126.
143. Соринсон, С.Н. Вирусные гепатиты / С.Н. Соринсон. –СПб.: ТЕЗА, 1998. – 306 с.
144. Сутурина, Л. В. Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическим синдромом / Л. В. Сутурина, Л. И. Колесникова. – Новосибирск : Наука, 2001. – 134 с.



145. Суханова, Г.А. Биохимия клетки / Г.А. Суханова, В.Ю. Серебров / Томск.: Чародей, 2000. - 154 с.
146. Сухина, И.А. Характеристика противовирусного иммунитета у больных хроническим вирусным гепатитом С: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / И.А. Сухина. – СПб., 2004. – 20 с.
147. Сухинина, К.В. Особенности компонентного состава тела и состояния гормонально-метаболических систем при различных вариантах течения гипоталамического синдрома пубертатного периода у девушек: Автореф. дис. ...к-та биол. наук: 14.00.16 / ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 2007. – 23 с.
148. Тимофеева, Е.В. Современные Представления о репродуктивном здоровье и потенциале у женщин с ВИЧ-инфекцией и вирусными гемоконтактными гепатитами / Е.В. Тимофеева, О.Я. Лещенко // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2014. - №3 (97). - С 128-133.
149. Трифонова, Г. Ф. Острый и хронический гепатит С в Российской Федерации в 1994-2013 гг. / Г.Ф. Трифонова, И.А. Левакова, Д.Д. Болсун, С.Л. Мукомолов // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т.4, № 3. – С. 267-274.
150. Уварова, Е.В. Репродуктивное здоровье девочек России в начале XXI века / Е. В. Уварова // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1. – С. 27-30.
151. Улюкин, И.М. Проблемы гемоконтактных инфекций в донорстве И.М. Улюкин, В.Н. Болехан // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2012. - №3. - С.32-38.
152. Федоров, Б.А. Антиокислительная активность и микроэлементный статус у женщин репродуктивного возраста с вирусным гепатитом В и С при различном характере менструального цикла / Б.А. Федоров // Фундаментальные исследования. – 2010. - № С. 81–85.
153. Федоров, Б.А. Некоторые аспекты эндокринной регуляции репродуктивной системы у женщин с вирусным гепатитом / Б.А. Федоров, Л.В. Сутурина, Л.Ф. Шолохов, Е.Л. Диденко // ВС НЦ СО РАМН. - 2009. - № S2. - С. 70-71.

154. Федоров, Б.А. Состояние гормонально-метаболического гомеостаза у женщин репродуктивного возраста с вирусным гепатитом В И С / Б.А. Федоров, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина, Л.Ф. Шолохов, Л.А. Гребенкина, Е.Л. Диденко // *Фундаментальные исследования*. - 2011. - № 2. - С. 157-160.
155. Федоров, Б.А. Состояние гормонально-метаболической регуляции менструальной функции у женщин с хроническими вирусными гепатитами / Б.А. Федоров, Л.В. Сутурина, Л.Ф. Шолохов, Е.Л. Диденко // В книге: *Амбулаторно-поликлиническая практика – платформа женского здоровья* Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции. под редакцией академика РАМН Г.Т. Сухих, профессора В.Н. Прилепской составитель сборника: Э.Р. Довлетханова. - 2009. - С. 277-278.
156. Федоров, Б.А. Функциональное состояние гипофизарно-гонадного и гипофизарно-тиреоидного звеньев нейро-эндокринной регуляции репродуктивной системы у женщин с вирусным гепатитом В и С / Б.А. Федоров, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина, Л.Ф. Шолохов, Е.Л. Диденко // *Бюлл. ВС НЦ СО РАМН*. - 2010. - № 6-2. - С. 77-79.
157. Федоров, Б.А. Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у женщин с вирусными гепатитами В и С в зависимости от характера менструального цикла / Б.А. Федоров, Л.И. Колесникова, Л.Ф. Шолохов, Л.В. Сутурина, Е.Л. Диденко // *Мать и дитя в Кузбассе*. - 2010. - № S1. - С. 166-169.
158. Федоров, Б.А. Частота выявления и структура медико-социальных факторов у беременных-вирусоносительниц гепатитов В и С завершивших беременность родами / Б.А. Федоров, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина, А.Г. Черкашина // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2011.- № 5. - С. 192-194.
159. Хабудаев, В.А. «Регистрация и лечение пациентов с вирусным поражением печени в Иркутской области» [Электронный ресурс] / В.А. Хабудаев // Доклад на региональной научно – практической конференции Оценка результатов деятельности специалистов учреждений здравоохранения Иркутской области, оказывающих помощь больным с вирусными гепатитами с учетом внедрения региональной модели – регистра лиц, больных вирусными гепатитами» г.

- Иркутск, 22 – 23 мая 2014г. - Режим доступа: <http://www.minzdrav-irkutsk.ru/index.php/component/search/?searchword=Хабудаев>.
160. Хронические вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция: сост. Е.А. Иоанниди, О.А. Чернявская, Н.В. Горшкова – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2008 – 84с.
161. Чемезова, Н.Н. Особенности вирусного гепатита С в иркутской области / Н.Н. Чемезова, В.А. Астафьев, Е.Д. Савилов, Л.А. Степаненко, Е.Л. Кичигина // Сибирский медицинский журнал, 2012, № 7, С. 91-93.
162. Черняускене, Р.Ч. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р.Ч. Черняускене, З.З. Варшкявичене, П.С. Грибаускас // Лаб. дело. - 1984. - №6. - С. 362-365.
163. Чубриева, С.Ю. Метаболический синдром у девушек-подростков / С.Ю. Чубриева, Н.А. Беляков, Н.В. Глухов, И.В. Чубкин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т.LVI, № 3. – С. 3-13.
164. Чудинова, Е.Л. Закономерности изменений функционального состояния системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами: Автореф. дис. ...к-та биол. наук: 14.03.00 / ИЦ ПЗСРЧ. – Иркутск, 2015. – 23 с.
165. Чудинова, Е.Л. Перестройка гипофизарно-тиреоидного звена регуляции репродуктивной системы у женщин с хроническими вирусными гепатитами / Е.Л. Чудинова, Л.Ф. Шолохов, Л.И. Колесникова, Б.А.Федоров // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - № 2-2 (84). - С. 63-66.
166. Чудинова, Е.Л. Состояние гипофизарно-гонадной системы при вирусных гепатитах с позиции общего адаптационного синдрома / Е.Л. Чудинова, Л.Ф. Шолохов, Б.А. Федоров // Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология. - 2011. - Т. 4, № 4. - С. 124-128.
167. Шахгильдян, И.В. Активность перинатальной передачи вируса гепатита С. Степень влияния на ее интенсивность отдельных факторов / И.В. Шахгильдян, О.Н. Ершова, Л.Б. Кистенева // Материалы XVI Конгресса педиатров России с международным участием. Москва. – 2012. – С. 851-853.

168. Шахгильдян, И.В. Современная характеристика острого и хронического гепатита С в России / И.В. Шахгильдян, О.Н. Ершова, М.И. Михайлов // Материалы международного симпозиума. Брест. - 2011. - С.184-186.
169. Шахгильдян, И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко .- М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. - 2003. - 384 с.
170. Шолохов, Л.Ф. Ассоциативность нарушений менструального цикла и гормональной регуляции у женщин репродуктивного возраста с парентеральными хроническими вирусными гепатитами / Л.Ф. Шолохов, Е.Л. Диденко, Б.А. Федоров, Л.И. Колесникова // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. - 2011. - № 5. - С. 121-123.
171. Щербатых, А.В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и постгастрорезекционных синдромах / А.В. Щербатых, В.И. Кулинский, А.А. Большешапов и др. // Сибирский мед. Журнал. - 2005. – Т.52. - №3. – С. 9-13.
172. Ющук, Н.Д. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. Н.Д. Ющук, Е.А. Климова, О.О. Знойко, Г.Н. Кареткина, С.Л. Максимов, И.В. Маев // 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ООО «Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». - 2015. - 304 с.
173. Ющук, Н.Д. Проблемы вирусного гепатита С в Российской Федерации / Н.Д. Ющук, О.О. Знойко, К.Р. Дудина, П.А. Белый // Терапевтический архив. 2014. – Т.86, №10. – С. 77-81.
174. Яковлев, А.А. Рациональная маршрутизация пациентов с хроническими вирусными гепатитами / А.А.Яковлев, Е.В. Эсауленко, М.Н. Погромская и др. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – № 1.– С. 3–8.
175. Abe, M. Mechanisms of the immune response against HBV infection / M. Abe, M. Onji // Nihon Rinsho. – 2011. – Vol. 69 (Suppl. 4). – P. 369–373.
176. Agarwal, S. Aging and proteolysis of oxidized proteins / S. Agarwal, R.S. Sohal // Arch. Biochem. and Biophys. - 1994. - Vol.309. - P. 24-28.

177. Alberti, A. Natural history of hepatitis C / A. Alberti, L. Chemello, L. Benvenuto // *J. Hepatol.* – 1999. – Vol.31, Suppl.1. – P.17–24.
178. Altavilla, D. Inhibition of lipid peroxidation restores impaired vascular endothelial growth factor expression and stimulates wound healing and angiogenesis in the genetically diabetic mouse / D. Altavilla, A. Saitta, D. Cucinotta et.al. // *Diabetes.* - 2001. - Vol. 50, №3. - P. 667-674.
179. Alvarado-Mora, M.V. Epidemiological update of hepatitis B, C and delta in Latin America / M.V. Alvarado-Mora, J. R. Pinho // *Antivir. Ther.* – 2013. – Vol. 18(3 Pt B). – P. 429–433.
180. Aman, W. Current status and future directions in the management of chronic hepatitis C / W. Aman, S. Mousa, G. Shiha et al. // *Viol. J.* – 2012. – Vol. 9. – P. 57.
181. Apter, D. Serum pregnenolone, progesterone, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone, testosterone and 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone during female puberty / D. Apter, R. Vihko // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 1977. – V. 45 (5). – P. 1039-1048.
182. Arroyo, A. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome – influence of adiposity / A. Arroyo, G.A. Laughlin, A.J. Morales et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82 (11). – P.3728-3733.
183. Aydemira, O. Antioxidant effects of alpha-, gamma- and succinate-tocopherols in guinea pig retina during ischemia-reperfusion injury / O. Aydemira, M. Nazıroğlub, S. Çelebic et.al. // *Pathophysiology.* - 2004. - Vol.11, №3. - P. 167-171.
184. Barlett, B.S. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress / B.S. Barlett, E.R. Stadtman // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – N33. – P.20313-20316.
185. Barnes, P. Reactive oxygen species and airway inflammation / P. Barnes // *Free Radical Biol. And Med.* – 1990. – Vol. 9. – P.235-243.
186. Bast, A. Oxidation stress. Biochemistry and human disease / A. Bast, R.J.P. Goris // *Pharm. Weekbl.Sci.* - 1990. - Vol.3. - P. 117-127.
187. Betteridge, D.J. What is oxidative stress / D.J. Betteridge // *Metabolism.* – 2000. – Vol.49. – P. 1865-1874.

188. Bianchi, L. Chronic hepatitis / L. Bianchi, E. Gudat // In: MacSween R. N. M., Anthony P. P., Scheuer P. J., Portmann B., Burt A. D. Pathology of the Liver, 3rd edn. –Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994. –P. 349-395.
189. Boursier, J. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive / J. Boursier, V. de Ledinghen, J.P. Zarski et al. // Hepatology. – 2012. - №1. – P. 58-67.
190. Cadenas, E. Mechanisms of oxygen activation and reactive oxygen species detoxification / E. Cadenas // Oxidative stress and antioxidant defenses in biology. - 1995. - P. 1-61.
191. Caprio, S. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls / S. Caprio, L. D. Hyman, C. Limb [et al.] // Am. J. Physiol. – 1995. – V.269. – P. 118-126.
192. Casanueva, E. Viteri FE Iron and oxidative stress in pregnancy / E. Casanueva // J. Nutr. - 2003. - Vol.133, №5. - P. 1700-1708.
193. Chan, W. Cellular interactions of vitamin E, cytokines and growth factors / W. Chan // Nutr. Res. - 1996. - Vol.16. - P. 427-434.
194. Cook, S. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 / S. Cook, M. Weitzman, P. Auinger [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. – 2003. – V.157. – P. 821–827.
195. Curzio, M. Interaction between neutrophils and 4-hydroxyalkenals and consequences on neutrophil motility / M. Curzio // Free Radical Res. Commun. - 1988. - Vol.5. - P. 55-66.
196. Dandri, M. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection / M. Dandri, S. Locarnini // Gut. – 2012. – Vol.61 (Suppl. 1). – P. 16–17.
197. Eckl, P.M. Genotoxic properties of 4-hydroxyalkenals and analogous aldehydes / P.M. Eckl, A. Ortner, H. Esterbauer // Mutat. Res. - 1993. - Vol.290. - P. 183-192.
198. Esterbauer, H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malondialdehyde and related aldehydes / H. Esterbauer, R.I. Schaur, H. Zollner // Free radical Biol. and Med. - 1991. - Vol.11. - P. 81-128.

199. Fridovich, I. Superoxide dismutases / I. Fridovich // *J. Biol. Chem.* - 1989. - Vol.264. - P. 7761-7764.
200. Galeotti, T. Oxy-radical metabolism and control of tumor growth / T. Galeotti, L. Masotti, S. Borello et.al. // *Xenobiotica.* - 1991. - Vol. 21. - P. 1041-1052.
201. Gerold, G. The HCV life cycle: in vitro tissue culture systems and therapeutic targets / G. Gerold, T. Pietschmann // *Dig .Dis.* – 2014. – Vol.32, № 5. – P.525–537.
202. Ghany, M. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the study of liver diseases / M. Ghany, D. Nelson, D. Strader, D. Thomas, L. Seeff // *Hepatology.* – 2011. - Vol.54. - №4. – P. 1433-1444.
203. Guido, M. Liver steatosis in children with chronic hepatitis C / M. Guido, F. Bortolotti, P. Yara [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – V.101, № 11. – P. 2611-2615.
204. Hadziyannis, S.J. The natural course of chronic hepatitis B virus infection and its management / S.J.Hadziyannis, D.Vassilopoulos, E. Hadziyannis // *Adv. Pharmacol.* – 2013. – Vol.67. – P. 247–291.
205. Halliwell, B. Free radicals in Biology and Medicine / B.Halliwell, J.M.C. Gutteridge. - Oxford University Press. - 2003. - 936 p.
206. Heim, M. H. Innate immunity and HCV / M.H.Heim // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 564–574.
207. Hissin, P.J. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues / P.J.Hissin, R.Hilf // *Anal. Biochem.* - 1976. - Vol.74. - N1. - P.214-226.
208. Ishii, S. Immune responses during acute and chronic infection with hepatitis C virus / S. Ishii, M.J. Koziel // *Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 128, № 2. – 133–147.
209. Karbownik, M. Relative efficacies of indole antioxidants in reducing autoxidation and iron-induced lipid peroxidation in hamster testes / M. Karbownik, E. Gitto, A. Lewiński et.al. // *J. Cell Biochem.* - 2001. - Vol.81. - P. 693-699.
210. Kashou, A.H. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of HIV/AIDS / A.H. Kashou, A. Agarwal // *The Open Reprod Sci J.* – 2-11. - № 3. – P. 154-161.

211. Kaynara, H. Glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, catalase, xanthine oxidase, Cu-Zn superoxide dismutase activities, total glutathione, nitric oxide, and malondialdehyde levels in erythrocytes of patients with small cell and non-small cell lung cancer / H. Kaynara, M. Merala, H. Turhan et.al. // *Cancer letters*. - 2004. - Vol.54. - P. 1002-1010.
212. Knodell, R. G. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell, K. G. Ishak, W. C. Black, T. S. Chen, R. Craig, N. Kaplowitz, T. W. Kiernan, J. Wollman // *Hepatology*. - 1981. - № 1. - P. 431-435.
213. Lam, N.P. Hepatitis C: natural history, diagnosis, and management / N.P. Lam // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* - 1999. - Vol.56, № 10. - P.961-973.
214. Li, X. Cellular immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection / X. Li, Y. Wang, Y. Chen // *Microb. Pathog.* - 2014. - Vol.74C. - P. 59-62.
215. Lok, A. S. F. Clinical and histological features of delta infection in chronic hepatitis B virus carriers / A. S. F.Lok, I.Lindsey, P.Scheuer, H. C.Thomas // *J. Clin. Pathol.* - 1985. -V.38. -P. 530-533.
216. McMahon, B.J. Chronic hepatitis B virus infection / McMahon B.J. // *Med. Clin. North Am.* - 2014. - Vol. 98, № 1. - P. 39-54.
217. Misra, H.P. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase / H.P. Misra, I. Fridovich // *J. Biol. Chem.* - 1972. - Vol. 247. - P. 3170-3175.
218. Mohan, P. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children / P. Mohan, C. Colvin, C. Glymph [et al.] // *J. Pediatr.* - 2007. - V.150, № 2. - P. 168-174.
219. Moncado, S. // *Br. Med. Bull.* - 1983. - Vol. 39. - P.209-212.
220. Niederau, C. Chronic hepatitis B in 2014: Great therapeutic progress, large diagnostic deficit / C.Niederau // *World J. Gastroenterol.* - 2014. - Vol.20, № 33. - P. 11595-11617.



221. Nobels, F. Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin/insulin-like growth factor I hypothesis / F. Nobels, D. Dewailly // *Fertil. Steril.* – 1992. – V.58, № 4. – P. 655-666.
222. Pol, S. Hepatitis C virus: 25 years-old, the end? / S. Pol // *Med. Sci. (Paris).* – 2013. – Vol. 29, № 11. – P. 998–1003.
223. Poynard, T. Rates and risk of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, V. Ratziu, F. Charlotte // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol.33, № 4. – P.730–739.
224. Pryor, W.A. Beta carotene: from biochemistry to clinical trials / W.A. Pryor, W. Stahl, C.L. Rock // *Nutr. Rev.* - 2000. - Vol.58. - P. 39–53.
225. Roccatello, D. Influence of two hydroxyalkenals on monocyte immune phagocytosis / D. Roccatello, C. Rollino, M. Curzio et.al. // *IRCS Med. Sci.* - 1985. - Vol.13. - P. 135-136.
226. Romeo, R. High serum levels of HDV RNA are predictors of cirrhosis and liver cancer in patients with chronic hepatitis delta / R. Romeo, B. Foglieni, G. Casazza et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 3. – P.e92062.
227. Sahin, E. Alterations in brain antioxidant status, protein oxidation and lipid peroxidation in response to different stress models / E. Sahin, S. Gümülü // *Behavioural Brain Research.* - 2004. - Vol.155. - P. 241-248.
228. Samreen, B. Hepatitis C virus entry: role of host and viral factors / B. Samreen, S. Khaliq, U.A. Ashfaq et al. // *Infect. Genet. Evol.* – 2012. – Vol. 12, № 8. – P.1699–1709.
229. Scheel, T.K. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies /T.K. Scheel, C.M. Rice // *Nat. Med.* – 2013. – Vol. 19, № 7. – P.837–849.
230. Scheuer, P. J. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment / P. J. Scheuer // *J. Hepatol.* – 1991. –V.13. –P. 372-374.
231. Seetharam, A. Immunosuppression in Patients with Chronic Hepatitis B / A. Seetharam, R. Perrillo, R. Gish // *Curr. Hepatol. Rep.* – 2014. – Vol. 13. – P. 235–244.

232. Shouval, D. Immunosuppression and HBV reactivation / D. Shouval, O. Shibolet // *Semin. Liver. Dis.* – 2013. – Vol.33, № 2. – P.167–177.
233. Sies, H. Ebselen, a selenoorganic compound as glutathione peroxidase mimic / H. Sies // *Free Radical Biol. Med.* - 1993. - Vol.14. - P. 313-323.
234. Sies, H. Glutathione and its role in cellular functions / H. Sies // *Free Radicals Biol. Med.* - 1999. - Vol.27. - P. 916-921.
235. Sies, H. Oxidative Stress: Oxidants and antioxidants / H.Sies // Academic Press, London. - 1991. - P. 15-22.
236. Singal, A.K. Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients; clinical review / A.K. Singal, B.S. Anand // *World J Gastroenterol.* – 2009. - V 15. – P. 3713–3724. doi: 10.3748/wjg.15.3713
237. Szabo, C. Endogenous peroxynitrite is involved in the inhibition of mitochondrial respiration in immuno-stimulated J774.2 macrophages / C. Szabo, F.L. Salzman // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* - 1995. - Vol.209. - P. 739-743.
238. Tang, L. The mechanism of Fe(2+)-initiated lipid peroxidation in liposomes: the dual function of ferrous ions, the roles of the pre-existing lipid peroxides and the lipid peroxy radical / L. Tang, Y. Zhang, Z. Qian // *Biochem J.* - 2000. - Nov. - Vol.352. - P. 27-36.
239. Treloar, A.E. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life / A. E. Treloar, R. E. Boynton, B. G. Behn, B. W. Brown // *International Journal of Fertility.* – 1967. – V.12, № 2. – P. 77-126.
240. Trepo, C. A brief history of hepatitis milestones / C. Trepo // *Liver Int.* – 2014. – Vol. 34 (Suppl. 1). – P. 29–37.
241. Tsafiriri, A. Follicular rupture and ovulation / A. Tsafiriri, S. Y. Chun, R. Reich // *The Ovary* / E. Y. Adashi, P. C. K. Leung. – New York : Raven Press, 1993. – P. 227-289.
242. Vermeulen, A.A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum / A. Vermeulen, L. Verdonck, J. M. Kaufman // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – V.84, № 10. – P. 3666-3672.

243. Wasley, A. The prevalence of Hepatitis B virus infection in the United States in the era of vaccination / A. Wasley, D. Kruszon-Moran, W. Kuhnert et al. // *J. Infect. Dis.* – 2010. – V. 202. – P. 192–201.
244. Webster, G.J. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms / G.J. Webster, S. Reignat, M.K. Maini et al. // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32, № 5. – P. 1117–1124.
245. Welt, C. K. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women / C. K. Welt, K. A. Martin, A. E. Taylor [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1997. – V.82, № 8. – P. 2645-2652.
246. Witz, G. Inhibition by reactive aldehydes of superoxide anion radical production in stimulated human neutrophils / G. Witz, N.I. Lawrie, M.A. Amoruso et.al. // *Chem. Biol. Int.* - 1985. - Vol.53. - P. 13-53.
247. Zamora, R. Feed-back inhibition of oxidative stress by oxidized lipid/amino acid reaction products / R. Zamora, M. Alaiz, F.I. Hidalgo // *Biochemistry.* - 1997. - Vol.36
248. Zhou, Y.C. Phenolic compounds and an analog as superoxide anion scavengers and antioxidants / Y.C. Zhou, R.L. Zheng // *Biochem. Pharmacol.* - 1991. - Vol.42. - P. 1177-1179.