

Экспериментально-клиническое обоснование использования комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты при монополярной коагуляции яичников

Бухарина И.Ю.¹, Тихоновская О.А.¹, Плотников М.Б.², Петрова М.С.¹, Маслов М.Ю.², Кошечев Е.С.¹, Логвинов С.В.¹

Experimental and clinical ground of using of diquertin and ascorbic acid complex at monopolar ovary coagulation

Bukharina I.Yu., Tikhonovskaya O.A., Plotnikov M.B., Petrova M.S., Maslov M.Yu., Koshevets Ye.S., Logvinov S.V.

¹ Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Томск

² НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Бухарина И.Ю., Тихоновская О.А., Плотников М.Б. и др.

Проведено исследование морфофункциональных изменений яичников при монополярной коагуляции с использованием гистологических, гистохимических и ультрамикроскопических методик, оценены гемореологические показатели и состояние системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в послеоперационном периоде. Показано, что электрокоагуляция кратковременно стимулирует рост фолликулов, но оказывает повреждающее действие на генеративный и эндокринный аппарат яичников, вызывает выраженные гемодинамические изменения в перифокальной области. Одновременно происходит повышение вязкости крови, агрегации эритроцитов и активация системы ПОЛ. Обладая гемореологическими и антиоксидантными свойствами, асковертин оказывает протективное влияние на генеративный аппарат яичников и состояние микроциркуляции в органе. Проведено проспективное исследование 48 женщин, которым были выполнены лапароскопические операции на яичниках с использованием электрокоагуляции. Женщины основной группы до и после операции на фоне базисной терапии получали комплекс диквертина и аскорбиновой кислоты. Оценивали показатели системы ПОЛ до и после операции, данные компьютерной кимопертубации и гормональный статус через 1 мес после операции, частоту наступления беременности. Назначение комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты по разработанной методике является патогенетически обоснованным, позволяет повысить качество лечения после лапароскопических операций на яичниках, способствует сохранению репродуктивной функции женского организма.

Ключевые слова: яичники, монополярная коагуляция, морфология, гемореология, ПОЛ, асковертин.

There has been conducted a study of morphofunctional ovary changes at monopolar coagulation using histological, histochemical and ultra-microscopic techniques, and there have been evaluated hemorheologic factors and state of lipid peroxidation system (LPS) in postsurgical period. It has been proved that electrocoagulation stimulates the follicle growth for a short time but damages the generative and endocrine ovary apparatus and causes evident hemodynamic changes in perifocal zone. At the same time the raise of blood viscosity and erythrocyte aggregation and LPS activation are occurring. Possessing hemorheologic and antioxidant properties ascovertin produces a protective effect on generative ovary apparatus and microcirculation in it. 48 women after laparoscopic operations on ovaries with the use of electrocoagulation have been examined prospectively. The women of the basic group took the diquertin and ascorbic acid complex prior to and after the surgery in addition to the basic therapy. There has been made an evaluation of LPS factors prior to and after the surgery, computed kymoperturbation results and hormonal state in a 1 month after the surgery, frequency of pregnancy beginning. Prescription of diquertin and ascorbic acid complex under the developed procedure is pathogenetically reasonable, it allows to increase the quality of treatment after laparoscopic operations on ovaries and encourages the preservation of reproductive function of a female organism.

Key words: ovaries, monopolar coagulation, morphology, hemorheology, LPS, ascovertin.

УДК 618.11:615.356

Особенностью современной оперативной гинекологии является широкое внедрение в практику диагностической и лечебной лапароскопии с использованием электрокоагуляции [6, 10]. Несмотря на воспалительную реакцию и происходит поражение здоровых тканей [5]. Многокомпонентное строение гонад, сочетание структур самых разных функциональных направлений обуславливают широкий спектр морфологических реакций при воздействии на яичники. В литературе широко представлены данные о влиянии монополярной коагуляции на маточные трубы, однако информации о состоянии яичников, особенно их генеративного и эндокринного аппарата, после данного метода воздействия недостаточно. До настоящего времени не разработаны эффективные методы коррекции поражения гонад вне зоны коагуляции. Вместе с тем ряд исследователей в клинической практике наблюдали нарушение менструального цикла и бесплодие у женщин, перенесших электрокоагуляцию по поводу кист яичников [5].

В НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН разработан препарат асковертин, включающий в себя биофлавоноид дигидрохверцетин и аскорбиновую кислоту в соотношении 1:2,5 (патент РФ < 2150282). Асковертин обладает мощной антиоксидантной активностью и способен нормализовать реологические свойства крови в условиях ишемии [8]. Препарат разрешен к использованию в клинической практике как общеукрепляющее средство, положительно влияющее на антиоксидантный статус организма и оказывающее капилляроукрепляющий эффект в качестве биологически активной добавки к пище «Антоксид» (РУ МЗ РФ < 001284.Р.643.01.2000). Сведения о применении данного препарата в послеоперационном периоде после эндоскопических операций на яичниках отсутствуют.

Цель данной работы — экспериментально и клинически обосновать использование асковертина при монополярной коагуляции яичников.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на 120 белых беспородных половозрелых крысах-самках массой

на значительный эффект данного вида хирургического воздействия, в перифокальной области развивается острая асептическая

180—200 г. Животным основной группы ($n = 45$) проводили коагуляцию яичников игольчатым электродом диаметром 1 мм в 4 точках (симметрично, исключая область ворот яичника) на глубину 1,5—2 мм по ограничителю (аппарат С-350 РЧ «Электропульс», Томск, регистрационный номер — 42/99-1038-1411; сертификат соответствия < РОСС RU.ME41.B02148) в режиме контактной монополярной коагуляции мощностью 60 Вт. В течение 5 сут животные получали асковертин в дозе 70 мг/кг (20 мг/кг дигидрохверцетина и 50 мг/кг аскорбиновой кислоты) в 1%-й крахмальной слизи перорально; первое введение проводили за двое суток до операции. В группе сравнения ($n = 60$) проводили только оперативное вмешательство. Контролем служили интактные крысы ($n = 15$). Крыс выводили из эксперимента под эфирным наркозом с соблюдением правил работы с экспериментальными животными в стадию диэструса, которую определяли кольпоцитологически на 3, 5, 10, 15 и 30-е сут после оперативного вмешательства. Яичники и яйцеводы фиксировали в жидкости Карнуа. Депарафинированные серийные, толщиной 5—6 мкм, срезы окрашивали гематоксилином и эозином по Ван-Гизону. Подсчет примордиальных и растущих фолликулов, атретических фолликулов и тел, желтых тел проводили на серийных срезах через каждые 150 мкм. Для электрокоагуляции материал фиксировали в 2,5%-м глутаральдегиде, забуференном на 0,2 М какодилатном буфере (рН = 7,2) по D.D. Sabatini, K. Bensch, R.J. Barnett (1963) при температуре 4 °С. Затем постфиксировали в 1%-м растворе четырехоксида осмия в течение 4 ч, дегидратировали в спиртах возрастающей крепости и заливали в аралдит. Срезы получали на ультратоме LKB (Швеция). Полутонкие срезы окрашивали толуидиновым синим, ультратонкие контрастировали уранилацитатом и цитратом свинца, изучали с помощью электронных микроскопов JEM-7A и JEM-100 CXII (Япония).

Для исследования показателей гемореологии и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в артериальной крови на 3-и сут после операции у 10 животных из каждой группы под эфирным наркозом катетеризировали общую сонную артерию. Абсолютные значения вязкости крови измеряли на ротационном вискозиметре АКР-2 при значении скорости сдвига 300 с^{-1} . Спонтанную агрегацию эритроцитов исследовали с помощью силлектометрического метода с использованием микрокалориметра МКМФ-1 [7]. Основания Шиффа определяли методом спектрофлуориметрии [11].

В клинической части работы проведено проспективное исследование 48 женщин, которым были выполнены лапароскопические операции на яичниках с использованием монополярной коагуляции. Набор клинического материала осуществлялся путем вероятностной выборки. Для ограничения разнородности группы разработаны критерии включения/исключения: в исследование вошли женщины репродуктивного возраста (20—34 года) с низким инфекционным индексом, не имеющие в анамнезе оперативных вмешательств. Структура клинического диагноза и объем оперативного вмешательства представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от клинического диагноза и объема лапароскопических операций

Клинический диагноз	Название операции	Число женщин (n)
Фолликулярная киста яичника	Цистэктомия	26
Киста желтого тела	Цистэктомия	5
Параовариальная киста	Параовариэктомия	2
Апоплексия яичника	Электрокоагуляция яичника	8
Вторичное бесплодие трубно-перитонеального генеза	Овариосальпинголизис	7

Диагноз был поставлен на основании клинического обследования с учетом жалоб, анамнеза развития заболевания, данных соматического и гинекологического статуса, лабораторного исследования, ультразвукового сканирования органов малого таза. Лапароскопия проводилась в плановом порядке эндоскопической бригадой гинекологической клиники СибГМУ (эндоскопическая стойка фирмы

«Storz», Германия) и гинекологического отделения узловой больницы станции «Томск-II» Западно-Сибирской железной дороги. Клинический диагноз впоследствии был подтвержден гистологически.

В зависимости от метода лечения женщины были разделены на две группы, однородные по возрасту и локализации патологического процесса. Женщины основной группы ($n = 26$) на фоне базисной медикаментозной терапии (обезболивающие, антибактериальные, противовоспалительные и десенсибилизирующие средства) получали «Антоксид» в течение 4 дней до операции по 2 таблетки 3 раза в день и в течение 10 дней после операции в аналогичной дозировке. Пациентки группы сравнения ($n = 22$) получали только традиционную базисную терапию в послеоперационном периоде. Перед операцией и через 5 дней после ее выполнения у всех женщин исследовали кровь на содержание продуктов перекисидации и состояние антиоксидантной системы организма. Активность процесса перекисного окисления липидов исследовали путем определения в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА) (Гаврилов В.Б., 1987) и каталазы (Королек М.А., 1988), в гемолизате эритроцитов — активность супероксиддисмутазы (СОД) (Брусов В.Б., Герасимов А.М., 1976). Через 1 мес после операции всем женщинам была выполнена компьютерная кимопертубация на 9—11-й день менструального цикла с использованием диагностического комплекса ДТЛБ-1. Части пациенток проведено определение содержания гормонов в крови: ФСГ, ЛГ, прогестерона (на 22—24-й день менструального цикла) с использованием стандартных наборов. Поскольку большинство женщин основной группы и группы сравнения планировали в ближайшее время беременность, сравнивали частоту ее наступления в обеих группах.

Материалы морфоколичественного анализа обрабатывались по правилам параметрической статистики (t — критерий Стьюдента), гемореологические показатели и показатели ПОЛ — с использованием непараметрического теста Манна—Уитни для малых выборок, в клинической части использовался критерий χ^2 . Различия считали достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На 3—5-е сут после операции в местах коагуляции выражены очагово-некротические изменения яичников. Сосуды, расположенные в непосредственной близости от очага некроза, деструктивно изменены. Эндотелий десквамирован, ядра клеток средней и наружной оболочек не выявлялись, в результате чего сосудистая стенка выглядела однородно оксифильной. Вокруг участка коагуляции формировалась зона асептического воспаления с выраженными экссудативными проявлениями. Наблюдалось застойное полнокровие вен и капилляров мозгового вещества яичника (рис. 1). В части сосудов — стаз, сладж форменных элементов, краевое расположение лейкоцитов и миграция их через сосудистую стенку в интерстиций, явления тромбоза. В перифокальной области растущие фолликулы подвергались некробиотическим изменениям, проявляющимся гомогенизацией ядерного материала овоцитов, гидропическими нарушениями их цитоплазмы. Часть клеток фолликулярного эпителия характеризовалась дискомплексацией, фрагментацией ядра и цитоплазмы. Наблюдалась миграция мононуклеаров в полость растущих фолликулов (рис. 2). Более устойчивыми к повреждению оказались примордиальные фолликулы, которые обнаруживались в непосредственной близости от зоны некроза, были мало изменены, но расположены в окружении деструктивно измененных интерстициальных клеток.

Электронно-микроскопическое исследование яичников на 3-и сут после электрокоагуляции свидетельствовало о существенных изменениях ультраструктурной организации кровеносных сосудов вне зоны воздействия. В эндотелии капилляров, венул, артериол наблюдалось расширение цистерн эндоплазматической сети, набухание митохондрий с частичной деструкцией крист и просветлением матрикса. В цитоплазме — умеренное содержание микровезикул, единичные гранулы гликогена. В ядрах эпителиоцитов имела место прикраевая конденсация хроматина, многочисленные инвагинации ядерной оболочки в карิโอплазму. Содержание микроворсинок на люминальной поверхности неравномерное. Базальная мембрана была, как правило, разрыхлена, отечна. В перичитах и гладких миоцитах также отме-

чались нарушения ультраструктуры органелл, появлялись миелиноподобные тела. В просвете сосудов микроциркуляторного русла часто наблюдались агрегация кровяных пластинок и сладж эритроцитов (рис. 3). В интерстициальной ткани коркового и мозгового вещества — довольно многочисленны макрофаги. Преобладали их активные формы, характеризующиеся обширными выростами цитоплазмы. В цитоплазме наблюдалось большое содержание вакуолей, первичных лизосом, различных по величине фаголизосом (рис. 4). В строме нередко встречались лимфоциты, контактирующие с адвентициальными клетками сосудов, макрофагами и эндокриноцитами. Достаточно редко обнаруживались нейтрофильные сегментоядерные лейкоциты. Более характерным было присутствие в перифокальной зоне эозинофильных гранулоцитов, цитоплазма которых заполнена специфическими гранулами, содержала многочисленные микровезикулы, а также мукополисахариды (рис. 5). В перифокальной области выражен пролиферативный компонент асептического воспаления. Начинаясь процесс резорбции некротических очагов и замещение их грануляционной тканью. В перифокальной области имела место пролиферация соединительной ткани в корковом и мозговом слое яичников. Интерстициальные клетки укрупнены, цитоплазма содержала многочисленные вакуоли с липидными включениями. Ядра в большинстве клеток не видны либо подвергались сморщиванию и распаду. В части кровеносных сосудов мозгового слоя яичников отмечалась гиперемия, явления стаза, пристеночного тромбоза. В корковом веществе яичников были видны растущие фолликулы на различных стадиях развития, большинство — с признаками атрезии. Выражен цитолиз клеток желтого тела возле участков коагуляции.

На 30-е сут после оперативного вмешательства участки коагуляции замещены рубцовой тканью. Гемодинамические изменения в корковом и мозговом веществе яичника сохранялись и проявлялись полнокровием, стазом форменных элементов, тромбообразованием. В корковом веществе яичников обнаруживалось небольшое количество растущих фолликулов. Некоторые из них достигали стадии граафова пузырька, однако об-

ращали на себя внимание конденсация хроматина и распад ядер части клеток фолликулярного эпителия. Видны также тонкостенные полости с ровными четкими краями, выстланные однослойным плоским эпителием, являющиеся ретенционными кистами.

Морфоколичественный анализ показал, что монополярная коагуляция вызывала усиленный рост фолликулов в ранние сроки после операции, о чем свидетельствовало значимое увеличение среднего содержания в срезах вторичных и третичных фолликулов на 3-и сут, достигая максимума к 5-м сут наблюдения ($10,91 \pm 0,24$ по сравнению с $7,11 \pm 0,48$ у интактных крыс; $P < 0,05$). Однако с 10-х сут содержание растущих фолликулов было аналогично таковому у интактных животных, а к 30-м резко снижалось ($3,76 \pm 0,28$). С 3-х сут наблюдения параллельно с ростом фолликулов усиливались процессы атрезии, увеличивалось содержание атретических фолликулов и тел до $11,86 \pm 0,26$ при $4,08 \pm 0,04$ в контроле ($P < 0,05$). Этот процесс выражен на всем протяжении эксперимента и прева-

лировал над процессами роста и созревания генеративных элементов. У 90% животных на 10—15-е сут кольпоцитологическая картина свидетельствовала об удлинении диэструса, что, видимо, обусловлено процессом атрезии фолликулов в яичниках. С одной стороны, повышение содержания в срезах атретических фолликулов и тел может быть обусловлено непосредственным повреждающим действием электрического тока. С другой стороны, гемодинамическая и воспалительная реакция в перифокальной области вызывала изменения в соматическом окружении фолликулов, что создавало предпосылки для усиления данного процесса. Содержание примордиальных фолликулов с 3-х сут после операции достоверно снижалось и составляло к 30-м сут $3,01 \pm 0,26$ (контроль — $6,27 \pm 0,20$; $P < 0,05$). Очевидно, часть из них непосредственно повреждена в зоне монополярной коагуляции, часть подвергалась атрезии по причине реактивных и деструктивных изменений в перифокальной области, многие вступали в стадию роста.

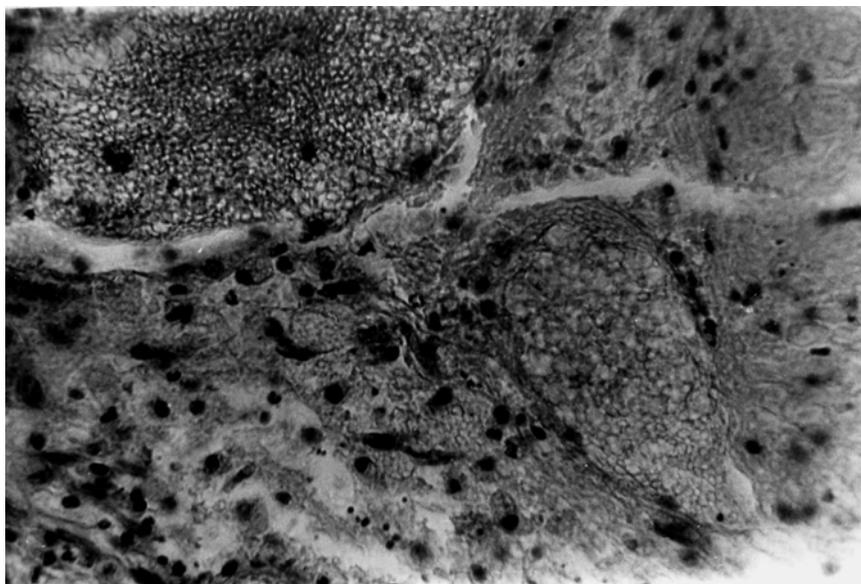


Рис. 1. Стаз, сладж эритроцитов и прикраевой тромбоз в вене мозгового вещества яичника на 3-и сут после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600

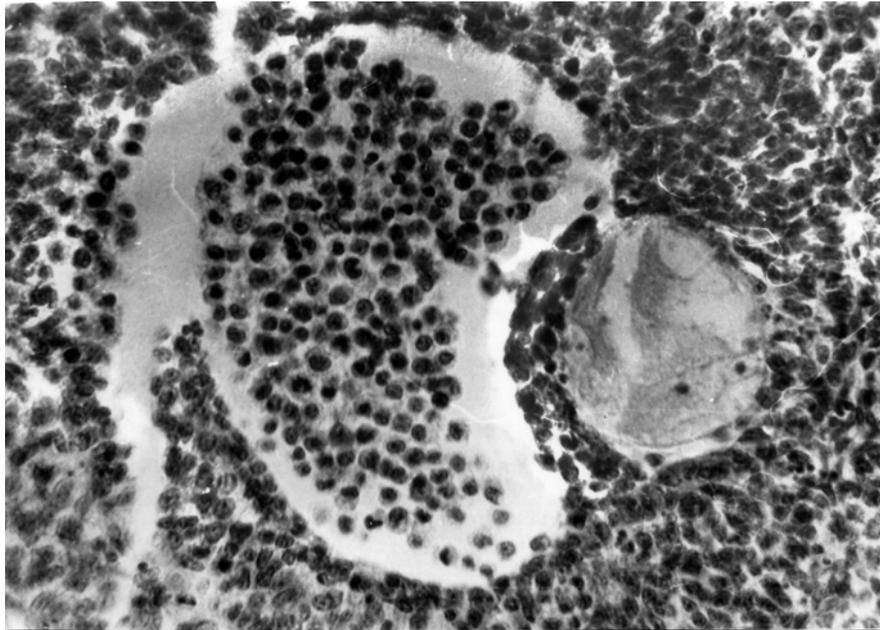


Рис. 2. Миграция мононуклеаров в полость растущего фолликула, деструкция овоцита на 3-и сут после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 600

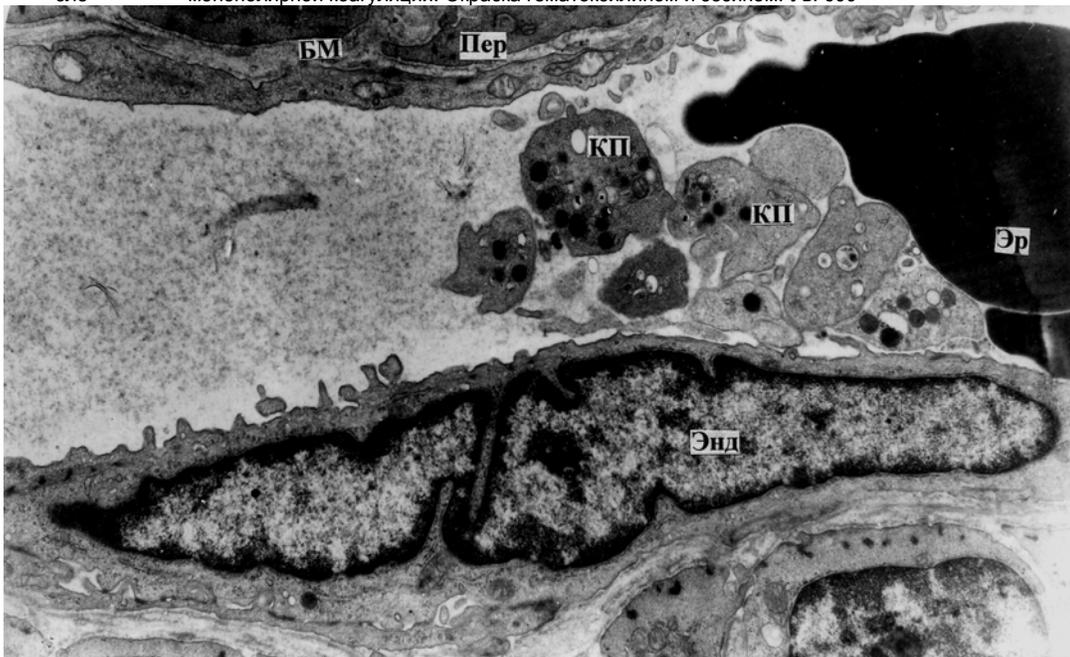


Рис. 3. Агрегация кровяных пластинок, сладж эритроцитов в просвете гемокпилляра в корковом веществе яичника на 3-и сут после монополярной коагуляции. КП — кровяные пластинки, Эр — эритроцит, Энд — эндотелиоцит,

БМ — базальная мембрана, Пер — перицит. Ув. 5800

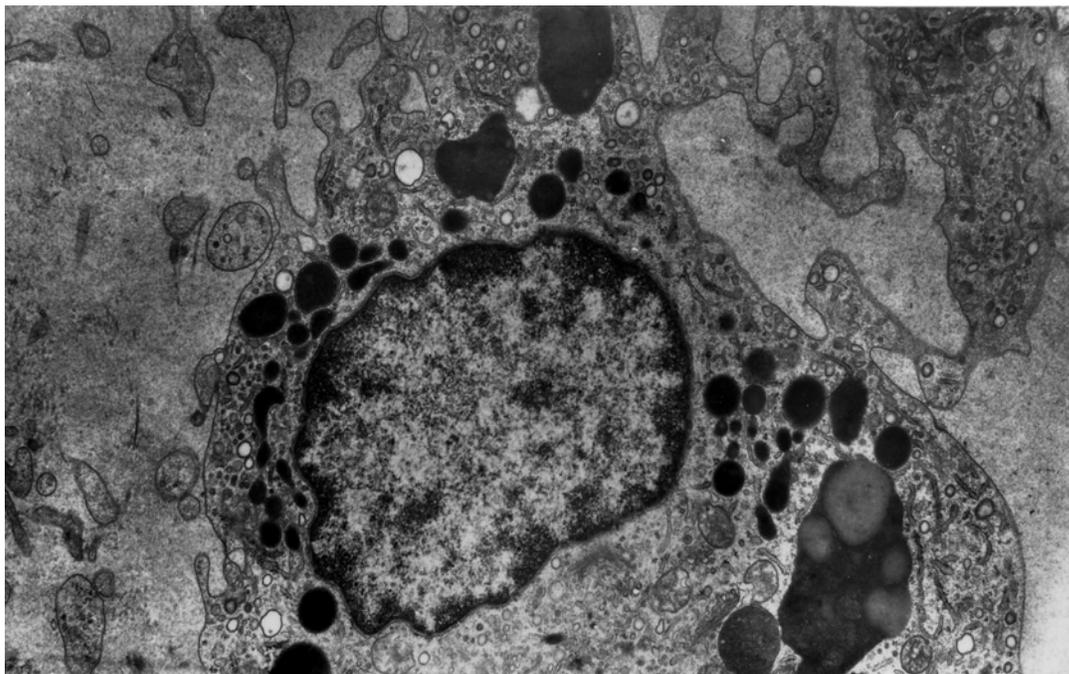


Рис. 4. Активированный макрофаг с выростами цитоплазмы, многочисленными первичными лизосомами и фаголизосомами в строме яичника на 3-и сут после монополярной коагуляции. Ув. 7200

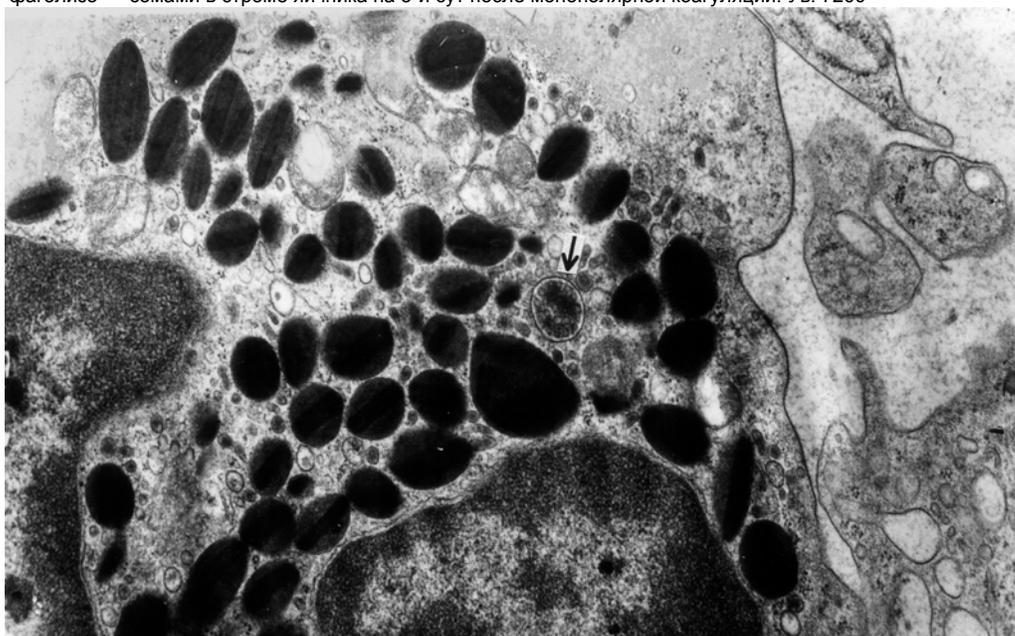


Рис. 5. Ультраструктурная организация эозинофильного гранулоцита в строме яичника на 3-и сут после монополярной коагуляции: в цитоплазме многочисленные специфические гранулы с кристаллоидами, микровезикулы, первичные лизосомы, микровезикулярное тельце (стрелка). Ув. 14000

Стимуляция роста фолликулов в ранние сроки после операции вела к кратковременному увеличению содержания желтых тел на 3—5-е сутки наблюдения ($7,94 \pm 0,39$ при $3,94 \pm 0,32$ в контроле, $P < 0,05$), затем их количество снижалось.

Назначение комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты приводило, в первую очередь, к уменьшению выраженности гемодинамических нарушений. Сосудистые расстройства были умеренными и менее продолжительными. Уменьшалась зона перифокального асептического воспаления. Сохранялось стимулирующее действие монополярной коагуляции на рост и созревание фолликулов в ранние сроки эксперимента. К 30-м сут большинство генеративных элементов яичников имело нормальное строение, количество вторичных и третичных фолликулов ниже, чем у интактных животных, однако достоверно выше, чем в группе сравнения, и составляло $5,69 \pm 0,40$ в срезе. Содержание атретических фолликулов и тел к 30-м сут наблюдения соответствовало такому у интактных крыс ($4,86 \pm 0,22$). Количество примордиальных фолликулов в яичнике после операции на фоне введения асковертина достоверно снижалось, но их содержание выше, чем у животных группы сравнения ($4,74 \pm 0,10$). Эффекты препарата могли реализоваться за счет нормализации микроциркуляции и снижения процессов ПОЛ в яичниках, что уменьшало процессы атрезии.

На 3-и сут после монополярной коагуляции сдвиги исследуемых гемореологических показателей были характерны для синдрома повышенной вязкости крови. Вязкость крови, измеренная на высокой скорости сдвига, возрастала на 8%, резко повышалась агрегация эритроцитов (судя по снижению полупериода агрегации эритроцитов, до 18% от уровня у интактных крыс) (табл. 2).

Таблица 2

Влияние курсового введения асковертина на вязкость крови (сПз), полупериод агрегации эритроцитов (с), содержание оснований Шиффа в эритроцитах (ОЕ/мг липидов) на 3-и сут после монополярной коагуляции яичников крыс ($M \pm m$)

Показатель	Интактные животные	Группа сравнения	Основная группа
Вязкость крови	$4,5 \pm 0,1$	$4,9 \pm 0,1^*$	$4,5 \pm 0,2^†$
Агрегация эритроци-	$23,7 \pm 2,8$	$4,3 \pm 0,4^*$	$25,8 \pm 4,0^†$

Основания Шиффа	тов
$0,028 \pm 0,0060,041 \pm 0,012^* 0,020 \pm 0,007^+$	

Примечание. $P < 0,05$; * — по сравнению с нормой; + — с группой сравнения.

При введении асковертина наблюдалась нормализация этих показателей, и достоверных отличий между значениями вязкости крови в основной группе и группе интактных животных не выявлено. После коагуляции было выражено повышение содержания конечных продуктов пероксидации — оснований Шиффа, что отражало активацию процесса ПОЛ. На фоне введения асковертина содержание этих продуктов значимо уменьшалось, что, очевидно, обусловлено выраженными антиоксидантными свойствами дигидрохверцетина.

Клинические наблюдения показали, что после операции у женщин группы сравнения отмечено достоверное ($P < 0,05$) повышение содержания в сыворотке крови МДА на 5-е сут после операции, что свидетельствует об активации процессов пероксидации в послеоперационном периоде (табл. 3). Одновременно происходило угнетение активности ферментативного звена антирадикальной защиты, проявлявшееся в снижении содержания каталазы в сыворотке крови и СОД в гемолизате эритроцитов. В основной группе концентрация МДА достоверно не отличалась от исходного уровня, но значимо ($P < 0,05$) возрастал уровень каталазы и СОД.

Таблица 3

Показатели ПОЛ после лапароскопических операций на яичниках у женщин и влияние на них комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты

Показатели	До операции	Группа сравнения	Основная группа
МДА, мкмоль/л	$3,2 \pm 0,6$	$5,8 \pm 0,4^*$	$3,9 \pm 0,5$
Каталаза, мкатал/л	$21,8 \pm 3,8$	$15,4 \pm 0,5^*$	$19,4 \pm 1,7$
СОД, мкмоль/мг белка мин	$2,5 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,3^*$	$2,9 \pm 0,5$

Примечание. $P < 0,05$; * — по сравнению с нормой.

Кроме перечисленного, у пациенток, которые получали комплекс диквертина и аскорбиновой кислоты, послеоперационный период характеризовался более ранним купированием болевого синдрома, нормализацией температуры тела,

восстановлением функции кишечника и мочевого пузыря.

При анализе данных компьютерной кимопертубации выявлено, что у всех женщин в обеих группах маточные трубы были проходимы, но показатели, характеризующие состояние маточно-трубного и истмико-ампулярного отделов, а также критериев, отражающих сократительную активность маточных труб в основной группе и группе сравнения значительно отличались (табл. 4). Установлено, что у пациенток группы сравнения после лапароскопических операций на яичниках Р-максимальное значимо выше ($P < 0,01$), чем в основной группе, что косвенно свидетельствует о наличии перитубарных спаек в области ампулярного отдела маточных труб, то есть в непосредственной близости от области оперативного вмешательства. Кроме того, у больных группы сравнения более выражены нарушения сократительной активности маточных труб: низкая амплитуда сокращений, нарушение формы сокращений, дискоординация. В основной группе соответствующие показатели значимо не отличались от контроля ($P > 0,05$).

Таблица 4

Данные компьютерной кимопертубации у больных через 1 месяц после лапароскопических операций на яичниках

Показатели	Контроль (n = 50)	Группа сравнения (n = 17)	Основная группа (n = 16)
Р-трубное	78,6 ± 10,7	87,8 ± 11,7*°	79,24 ± 13,08
Р-максимальное	91,8 ± 10,1	109,48 ± 13,12*°	86,65 ± 10,95
Р-базовое	53,6 ± 5,5	80,72 ± 13,34*°	69,38 ± 10,21*
Среднее	0,21 ± 0,9	1,20 ± 0,92*°	0,38 ± 0,12
Дисперсия	5,6 ± 0,28	4,39 ± 0,21	4,74 ± 0,45
Асимметрия	0,21 ± 0,07	0,15 ± 0,06	0,14 ± 0,09
Эксцесс	-0,89 ± 0,1	-1,40 ± 0,51*	0,98 ± 0,037*
Максимальная частота	11,0 ± 2,0	8,35 ± 0,62*	11,31 ± 0,45
Коэффициент гармоничности	30,7 ± 1,0	33,04 ± 2,87	29,45 ± 3,85

Примечание. Контроль — показатели 50 здоровых женщин по данным А.И. Волобуева и соавт. (1991). $P < 0,05$: * — по сравнению с контролем; ° — по сравнению с основной группой.

При анализе содержания гормонов через 1—2 мес после операции в группе сравнения достоверно ($P < 0,05$) ниже по сравнению с таковым в основной группе содержание прогестерона на 22—

24-й день менструального цикла: $16,80 \pm 1,15$ нг/мл и $22,57 \pm 2,83$ нг/мл соответственно, при нормальном содержании в крови ФСГ, ЛГ и пролактина в обеих группах.

Из 22 женщин основной группы, планировавших беременность, через 6 мес она наступила у 16 (72,7%). В группе сравнения из 16 женщин беременность диагностирована у 8 (50%).

Таким образом, монополярная коагуляция яичников вызывает развитие перифокального асептического воспаления, дегенерацию растущих фолликулов, усиление атретических процессов, выраженные гемодинамические сосудистые нарушения вне зоны термического воздействия. Несмотря на стимулирующее действие электрокоагуляции в ранние сроки после операции, в дальнейшем наступает истощение компенсаторных возможностей яичника. Уже в раннем периоде после коагуляции выявлено повышение вязкости крови и усиление агрегации эритроцитов. Гемореологические сдвиги, наряду со структурными изменениями стенки сосудов, влекут выраженные нарушения микроциркуляции вплоть до явлений гемостаза и тромбоза. Нарушения микроциркуляции, тканевая гипоксия, активация ПОЛ (повышение содержания оснований Шиффа, МДА), вероятно, вызывают вторичное повреждение генеративных и эндокринных элементов. Ферментативное звено антирадикальной защиты не в состоянии нормализовать возникающие изменения, о чем свидетельствует снижение содержания каталазы и СОД на 5-е сут после операции. Образующиеся продукты пероксидации усиливают гемодинамические нарушения, а избыточное накопление свободных радикалов, обладающих прямым цитотоксическим действием [2], препятствует регенерации ткани. Дегенеративные и деструктивные изменения в яичниках неизбежно влекут нарушения гормонального статуса, что подтверждается изменениями в кольпоцитологической картине у животных на 10—15-е сут после операции.

Обсуждая возможные механизмы терапевтического действия комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты, можно предположить, что, обладая мощными антиоксидантными свойствами [9], данный композит ограничивает избыточную активацию процессов липопероксидации и повы-

шает активность антиоксидантной системы крови. Отличаясь капилляропротективным эффектом [3], препарат снижает повреждающее действие свободных радикалов на сосудистую стенку как на наиболее уязвимое звено для продуктов свободнорадикального окисления [1]. Реализации данного эффекта способствуют и гемореологические свойства композита — снижение вязкости крови и агрегации эритроцитов, а также анти-тромбоцитарный эффект дигидрохверцетина [4, 8], что в комплексе приводит к снижению выраженности расстройств микроциркуляции. Введение животным антиоксидантного комплекса приводит к уменьшению воспалительной реакции, внутрисосудистых изменений, вероятно, за счет противовоспалительного эффекта основного действующего начала препарата — дигидрохверцетина [3]. Некоторое ограничение дегенерации растущих фолликулов и снижение явлений атрезии на фоне приема комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты можно объяснить снижением активности процессов

перекисного окисления липидов, уменьшением цитотоксического действия свободных радикалов на ово-соматические гистионы. Использование данного комплекса положительно влияет на течение послеоперационного периода, оказывает протективное влияние на генеративный аппарат яичника и предотвращает нарушение менструальной функции у женщин. В отдаленные сроки после операции уменьшается частота развития синдрома тазовых болей, формирования трубноперитонеального бесплодия. Полученные результаты подтверждают патогенетическую обоснованность использования асковертина для профилактики образования послеоперационных спаек у женщин при эндоскопических операциях на яичниках.

Литература

1. *Бобырева Л.Е.* Антиоксиданты в комплексной терапии диабетических ангиопатий // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998. < 3. С. 3—9.
2. *Дугиева М.З., Стрижова Н.В., Багдасарова З.З.* Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у больных с гнойным воспалительным процессом придатков матки // Акушерство и гинекология. 2003. < 1. С. 41—43.
3. *Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Быков В.А., Глызин В.И.* Диквертин — новое антиоксидантное и капилляропротективное средство // Хим. фарм. журн. 1995. < 9. С. 61—64.
4. *Кубатиев А.А., Ядигарова З.Т., Рудько И.А., Тюкавкина Н.А., Быков В.А.* Диквертин — эффективный ингибитор активации тромбоцитов флавоноидной природы // Вопр. биол., мед. и фармацевт. химии. 1999. < 3. С. 47—51.
5. *Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А.* Послеоперационные спайки. М.: Медицина, 1998. 528 с.
6. *Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А.* Оперативная гинекология — хирургические энергии. М.: Медицина, 2000. 860 с.
7. *Плотников М.Б., Алиев О.И., Попель Ф.В.* Модификация микроколориметра МКМФ-1 для регистрации агрегации эритроцитов // Клиническая лабораторная диагностика. 1995. < 3. С. 57—58.
8. *Плотников М.Б., Маслов М.Ю., Алиев О.И., Васильев А.С., Тюкавкина Н.А.* Коррекция синдрома повышенной вязкости крови в условиях ишемии мозга у крыс комплексом диквертина и аскорбиновой кислоты // Эксперим. и клинич. фармакология. 1999. < 6. С. 45—47.
9. *Плотников Д.М., Брюханов А.Г., Маслов М.Ю., Плотников М.Б.* Эффекты антиоксидантного комплекса у больных с артериальной гипертензией // Биологически активные добавки к пище и проблемы здоровья семьи. Международный симпозиум. Красноярск, 2001. С. 208—210.

Бухарина И.Ю., Тихоновская О.А., Плотников М.Б. и др. Экспериментально-клиническое обоснование использования...

10. *Balen A.H., Conway G.S., Kaltsas G. et al.* // Human Reproductions. 1995. V. 100. P. 2107—2117.
11. *Tappel A.L.* Protection against free radical lipid peroxi-

dation reaction // Pharm. Intervent. Aging Process. 1978. V. 97. P. 111—113.

Поступила в редакцию 28.04.2003 г.