

УДК 618.14-007.415.616.441-008.64:612.015

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ

Т.С. Качалина¹, Л.Г. Стронгин¹, М.В. Семерикова^{1,2}, Л.Д. Андосова¹,¹ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития»,²МЛПУ «Городская больница № 21», г. Н. Новгород*Семерикова Марина Владимировна – e-mail: Marina21121973@mail.ru*

Изучены особенности состояния окислительного стресса организма у 32 женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) без патологии щитовидной железы (ЩЖ) и у 30 женщин с НГЭ в сочетании с гипотиреозом, в возрасте от 20 до 41 года. Всем пациенткам производилось определение показателей окислительного стресса, УЗИ органов малого таза и щитовидной железы, лапароскопия. Установлено, что под влиянием гипотиреоза усугубляется «окислительный стресс» у больных с НГЭ, что проявляется в активации реакций свободнорадикального окисления и осложняет течение НГЭ.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, трансферрин, ферритин, лактоферрин, окислительный стресс, гипотиреоз.

Studied the peculiarities of oxidative stress of 32 women with external genital endometriosis (EGE) endometriosis without thyroid gland pathology and 30 women with external genital endometriosis and hypothyreosis age from 20 to 41. Estimation of indexes of oxidative stress, ultrasound investigation of thyroid gland and organs of small pelvis, laparoscopy. It was established, that when hypothyreosis and external genital endometriosis are combined, the changes in condition of oxidative stress take place more openly and it complicates the course of external genital endometriosis.

Key words: external genital endometriosis, transferring, ferritin, lactoferrin, hypothyreosis.

Техногенная революция, произошедшая за последние десятилетия, привела к появлению и возрастанию частоты различных «болезней цивилизации», к которым относится и генитальный эндометриоз [1]. Неблагоприятная экологическая обстановка наряду с возрастающим потреблением различных ксенобиотиков нарушает слаженную систему детоксикации организма. Одним из механизмов реализации негативного воздействия внешней среды является избыточное образование свободных радикалов и развитие так называемого «окислительного стресса» [2]. Он является одним из звеньев патогенеза многих заболеваний, в том числе и аутоиммунных процессов [3]. Окислительный стресс – это нарушение в организме баланса между прооксидантами и компонентами системы антиоксидантной защиты. Данные литературы свидетельствуют, что результатом клеточного ответа на окислительный стресс могут являться молекулярные и генетические нарушения,

лежащие в основе НГЭ [4, 5, 6]. Понятие «окислительный стресс» впервые введено Sies в 1991 г. и определяется как нарушение баланса между продукцией свободных радикалов и системой их обезвреживания. Это состояние, при котором активные кислородные метаболиты (АКМ) оказывают токсическое действие вследствие их повышенного образования или в результате нарушений механизмов антиоксидантной защиты [7, 8]. Ключевая роль в генерации АКМ отводится реакции разложения перекисей (реакции Фентона) с образованием высокореакционных гидроксильных радикалов в присутствии металлов переменной валентности (железо и медь). Свободные радикалы запускают реакции ПОЛ и секрецию цитокинов, включая фактор некроза опухоли – α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8) [9]. От повреждающего действия свободных радикалов организм защищают антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, антиоксиданты тиолового ряда)

и металлопротеины (трансферрин – ТФ, церулоплазмин – ЦП, лактоферрин – ЛФ), которые связывают ионы металлов переменной валентности, препятствуют их вовлечению в реакции Фентона [8, 9]. Доказана важная роль железотранспортных белков ТФ и ЛФ, а также NO-связывающей способности белков крови в формировании окислительного стресса, способствующего на локальном и системном уровнях развитию эндометриоза [10, 11]. Известно, что изменение структуры белков семейства трансферринов, нарушая баланс в системе окислитель-антиоксидант могут привести к окислительному стрессу с последствиями, играющими роль в развитии эндометриоза [12]. Большое количество научных работ посвящено изучению патогенеза наружного генитального эндометриоза (НГЭ), но до настоящего времени не изучены изменения, происходящие при НГЭ под влиянием тиреоидной патологии. Вышеизложенное определяет актуальность выявления особенностей течения НГЭ в сочетании с гипотиреозом.

Цель исследования: выявить особенности окислительного стресса при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) в сочетании с гипотиреозом.

Материалы и методы

Обследовано 62 женщины с НГЭ от 20 до 41 года. Первую группу составили 32 женщины с НГЭ без патологии щитовидной железы (ЩЖ), вторая группа представлена 30 женщинами с НГЭ сопутствующим аутоиммунным тиреоидитом (гипотиреоз). Средний возраст женщин в 1-й группе составил $31,7 \pm 1,7$ года. Двадцать четыре пациентки, что составило 50%, поступили на плановое оперативное лечение по поводу эндометриоидных кист яичников. Восемь (25%) больных лечились по поводу бесплодия и в ходе обследования были выявлены очаги НГЭ по брюшине. Средний возраст женщин во 2-й группе составил $35,4 \pm 1,3$ года. Четырнадцать (46,7%) женщин первично обратились к эндокринологу и лечились по поводу АИТ манифестного гипотиреоза, но в связи с жалобами на боли внизу живота и дисменореей были обследованы у гинеколога, в результате чего у всех был выявлен наружный генитальный эндометриоз. Девять (30%) пациенток обратились к гинекологу с жалобами на дисменореею и бесплодие, при дообследовании была выявлена патология щитовидной железы (гипотиреоз) и эндометриоидные кисты яичников. Семь (23,3%) женщин жаловались на боли в области таза и диспареунию, при лапароскопии у них выявлен НГЭ, а в анамнезе был гипотиреоз. Всем пациенткам проводилось: общеклиническое, лабораторное обследование (определение трансферрина, ферритина, лактоферрина); инструментальное исследование (УЗИ щитовидной железы и органов малого таза); лапароскопическая операция; пункция щитовидной железы (по показаниям). Во всех случаях диагноз НГЭ был верифицирован гистологически. В исследовании использовались клинический и биохимический анализаторы, УЗИ-аппарат с линейным, конвексным и эндокавитальным датчиками, оборудование лапароскопи-

ческой операционной. Определение трансферринов осуществлялось на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе Access-2 компании Beckman Coulter (США). Статистическую обработку полученных данных производили с помощью ППП Microsoft Excel 7.0 и Statistic for Windows 6.0. Различия между средними значениями отдельных показателей оценивались с помощью среднего квадратического отклонения. Достоверным считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

По данным литературы при аутоиммунных тиреоидитах происходит понижение уровня лактоферрина [13]. Нами установлено, что концентрация этого белка в сыворотке крови при сочетании гипотиреоза с НГЭ значительно превысила нормативные показатели, составив 1131 ± 129 нг/мл ($p < 0,05$), причем его количество достоверно выше в сравнении с аналогичным показателем у женщин с НГЭ без патологии ЩЖ (915 ± 76 , $p < 0,01$) (рис. 1). Повышение уровня лактоферрина во второй группе пациенток, вероятно, свидетельствует о том, что гипотиреоз при наличии НГЭ способствует активации реакций свободнорадикального окисления и, по-видимому, может усугубить течение обоих патологических процессов.

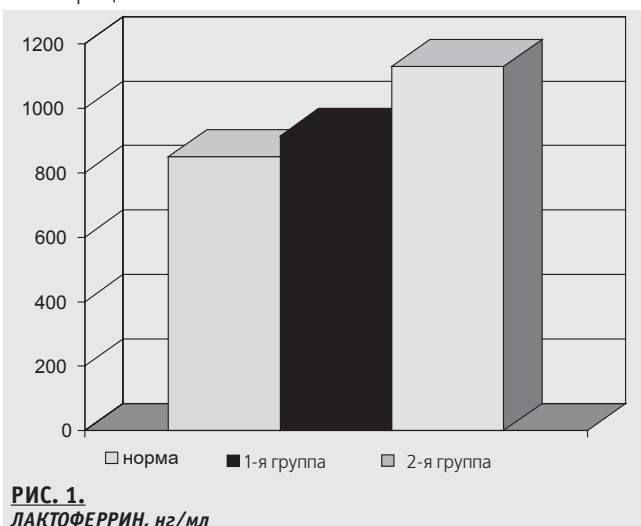


РИС. 1.
ЛАКТОФЕРРИН, нг/мл

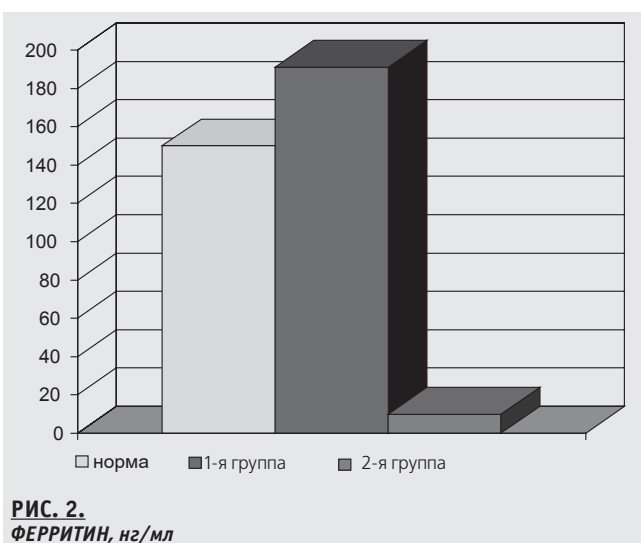


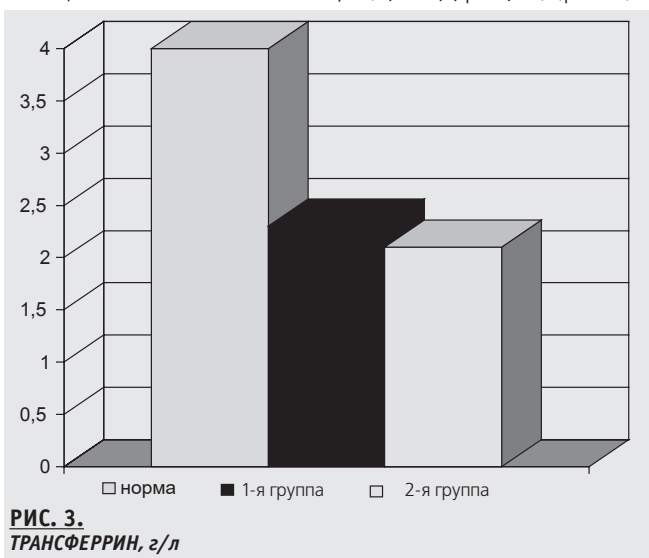
РИС. 2.
ФЕРРИТИН, нг/мл

Из многочисленных исследований известно, что ферритин – самый информативный индикатор запасов железа в организме, является основной формой депонированного железа. Собственные исследования показали, что концентрация ферритина в сыворотке крови женщин с НГЭ без патологии ЩЖ значительно превысила нормативные показатели, составив 191 ± 61 нг/мл ($p < 0,05$), причем содержание этого белка достоверно выше в сравнении с группой пациентов с НГЭ и гипотиреозом ($10,2 \pm 1,3$ нг/мл, $p < 0,001$) (рис. 2).

Доказано, что в условиях патологии происходят нарушения либо системы защитных ферментов (в частности, снижение активности супероксиддисмутазы), либо ферментных систем, связывающих ионы железа в плазме крови (церулоплазмин и трансферрин) и в клетках (ферритин) [10].

В этом случае супероксидные радикалы и перекись водорода вступают в альтернативные реакции – образование двухвалентного железа из трехвалентного. Вероятно, что снижение ферритина является косвенным показателем активации окислительного стресса в клетках у больных с НГЭ и сопутствующим гипотиреозом.

Мы изучили также уровень трансферрина в сыворотке крови и оказалось, что его концентрация у больных в обеих группах укладывается в средние нормативные показатели, однако количество трансферрина во 2-й группе составило $2,1 \pm 0,05$ г/л, что достоверно ниже в сравнении с группой женщин с НГЭ без патологии ЩЖ ($2,3 \pm 0,1$, $p < 0,05$) (рис. 3).

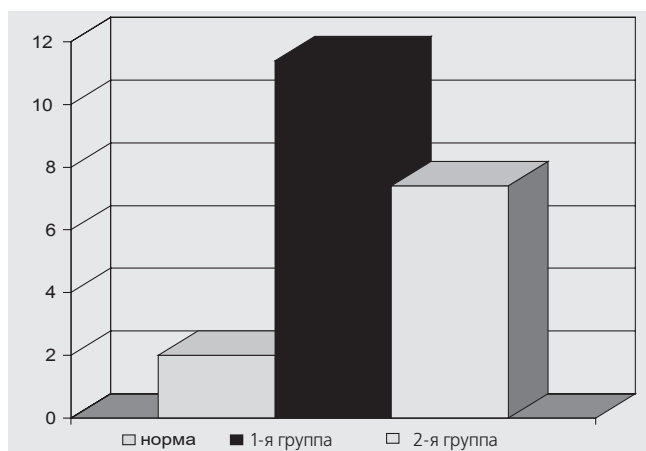


Известно, что ионы железа играют значительную роль в жизнедеятельности тканей, и определяющей степенью в этом процессе является транспорт железа в ткани трансферрином и создание при его помощи в клетках пула свободного железа, откуда ионы железа поступают в железосодержащие белки [1, 14, 15, 16].

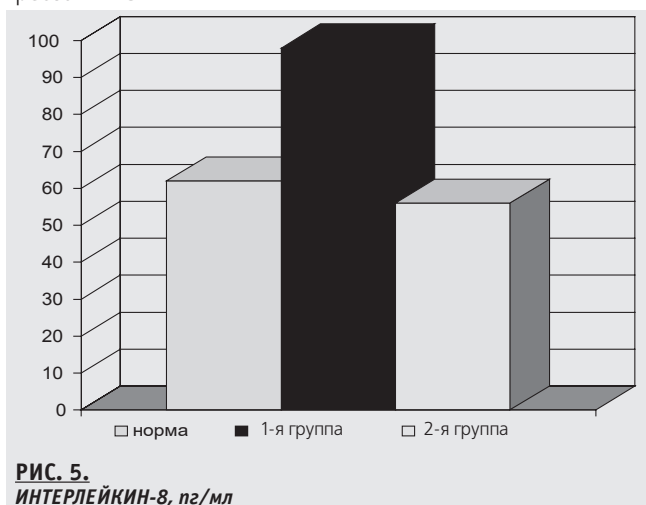
Возможно, снижение количества трансферрина является одним из маркеров активации окислительного стресса. В ряде исследований последних лет указывается на генетические дефекты белковой части трансферрина как на одну из возможных причин возникновения и развития эндометриоза [16, 17].

В нашем же исследовании наблюдается снижение концентрации трансферрина, что, вероятно, является predisposing фактором в формировании эндометриоза под влиянием гипотиреоза.

Показателем активации окислительного стресса также является изменение количества цитокинов (IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли – α , TNF- α). В нашем исследовании концентрация IL-6 в сыворотке крови у женщин с НГЭ и гипотиреозом составила $7,4 \pm 1,5$ пг/мл, что достоверно ниже по сравнению с таковыми у пациенток в первой группе ($11 \pm 1,4$ пг/мл, $p < 0,05$) (рис. 4).



Аналогичная ситуация прослеживается относительно секреции IL-8: у больных во 2-й группе она составила 56 ± 10 пг/мл, что достоверно ниже в сравнении с таковой у женщин в 1-й группе (98 ± 20 пг/мл, $p < 0,05$) (рис. 5). Вероятно, данное наблюдение свидетельствует о более выраженном окислительном стрессе, происходящем при сочетании гипотиреоза и НГЭ.



Выводы

Гипотиреоз усугубляет «окислительный стресс» у больных с НГЭ, что проявляется в активации реакций свободнорадикального окисления, посредством увеличения количества

лактоферрина и интерлейкина-6 на фоне снижения ферритина и трансферрина.



ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. М.: Медицина. 2006. 416 с.
2. Orhan H., Onderoglu L., Yucel A. et al. Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies. Arch Gynec Obstet. 2003. № 267. С. 189–195.
3. Shibata H., Ejima K., Nanri H. et al. Enhanced protein levels of protein thiol/disulphide oxidoreductase in placenta from pre-eclamptic subjects. Placenta. 2001. № 22. Р. 566–572.
4. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Слово. 2006. 556 с.
5. van Langendonck A., Casanas-Roux F., Donnes J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. Fertil Steril. 2002. V. 77. № 7. Р. 861–870.
6. Jackson L.W., Schisterman E.F., Dey-Rao et al. Oxidative stress and endometriosis. Hum Reprod. 2005. V. 20. № 7. Р. 2014–2020.
7. Коран А.Х., Грачев С.В., Елисеева С.В. Модулирующая роль CO2 в действии активных форм кислорода. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006. 224 с.
8. Адамян Л.В., Бугрова Е.Н., Сонова М.Е. и др. Окислительный стресс и генитальный эндометриоз. Проблемы репродукции. 2008. № 4. С. 6–9.
9. Lu Ch., Koppenol W.H. Inhibition of the Fenton reaction by nitrogen monoxide. Inorg Chem. 2005. № 10. Р. 732–738.
10. Kao S.H., Huang H.C., Hsieh R.H. et al. Oxidative damage and mitochondrial DNA mutations with endometriosis. Ann New York Acad Sci. 2005. № 1042. Р. 186–194.
11. Адамян Л.В., Бугрова Е.Н., Сонова М.М. и др. Значение системы антиоксидантной защиты в патогенезе и лечении больных с генитальным эндометриозом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. № 6. С. 20–23.
12. Адамян Л.В., Бугрова Е.Н., Сереженков В.А. и др. Нарушение транспорта железа и его роль в формировании окислительного стресса при наружном генитальном эндометриозе. Проблемы репродукции. 2009. № 3. С. 74–78.
13. Никонова С.И. Особенности гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного периода с аутоиммунным тиреоидитом. Автореф. ... канд. мед. наук. М. 2003.
14. Ищенко А.И. Патогенез, клиника, диагностика и оперативное лечение распространенных форм генитального эндометриоза. Автореф. ... д-ра мед. наук. М. 1993.
15. Адамян Л.В., Гаспарян С.А., Сереженков В.А. и др. Нарушение связывания железа при эндометриозе. Акушерство и гинекология. 2003. № 6. С. 24–27.
16. Адамян Л.В., Бугрова Е.Н., Сереженков В.А. и др. Нарушение транспорта железа и его роль в формировании окислительного стресса при наружном генитальном эндометриозе. Проблемы репродукции. 2009. № 3. С. 74–78.
17. Haider R.C. Nature of nontransferrin-bound iron. Eur J Clin Invest. 2002. № 32 (1). Р. 50–54.