



© Э. Н. Попов¹, А. В. Арутюнян²,
Е. А. Безрукова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. академика
И. П. Павлова

² НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

РОЛЬ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МАТКИ

УДК: 618.141+ 618.145]-007.61-07

■ Частота встречаемости гиперпластических заболеваний эндо- и миометрия возрастает, что обусловлено прежде всего нарушениями репродуктивной функции женщин, связанными с хроническим стрессом, экологическими проблемами, урбанизацией. Существует мнение, что в развитии гиперпластических процессов, так же как в патогенезе большинства других патологических состояний значительную роль играют продукты свободнорадикального окисления (СРО) биологически важных молекул, таких как липиды, белки, углеводы и нуклеиновые кислоты. Разработка методов оценки активности пролиферативных процессов матки на основе определения объективных показателей выраженности СРО даст возможность оценивать перспективы консервативного лечения и вероятность рецидивов после органосохраняющих операций.

■ **Ключевые слова:** матка; матки болезни; гиперплазия; свободнорадикальное окисление.

Частота встречаемости гиперпластических заболеваний эндо- и миометрия возрастает, что обусловлено прежде всего нарушениями репродуктивной функции женщин, связанными с хроническим стрессом, экологическими проблемами, урбанизацией и т. д. В настоящее время миома матки считается самой распространенной опухолью женской репродуктивной системы, частота которой в популяции 20–45 %, причем после 30 лет риск возникновения миомы матки увеличивается почти в два раза. Как правило, в большинстве случаев обнаруживается множественная миома матки. Гиперпластические процессы эндометрия в структуре гинекологических заболеваний составляют 15–40 %, при этом частота выявления гиперплазии эндометрия у больных в пременопаузальном периоде возрастает до 60–70 %. Эндометриоз тела матки обнаруживается у 10–50 % гинекологических больных [3, 4, 9, 12, 16].

По некоторым данным, гиперпластические процессы эндометрия в 30–35 % сочетаются с миомой матки, в 15–25 % с аденомиозом [12, 20]. Другие авторы считают, что сочетание доброкачественной гиперплазии эндометрия с миомой матки диагностируется у 43,6 % пациенток, с аденомиозом — у 25 %, а одновременное развитие гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоза — у 54 % больных [12, 19]. Кроме того, миома матки сочетается с атипической гиперплазией эндометрия у 11 % и раком эндометрия у 7 % больных [3, 9].

Одновременное развитие даже доброкачественных гиперпластических процессов, локализованных в одном органе, в частности в матке, всегда расценивается как прогностически неблагоприятный фактор, часто служит решающим показанием к радикальному хирургическому лечению, приводящему к инвалидизации женщины [3, 9]. При этом не существует алгоритма оценки объективных показателей активности пролиферативных процессов, позволяющих оценить перспективы консервативного лечения, возможности рецидивов после органосохраняющих операций. Оценка степени выраженности СРО при различных видах гиперпластических процессов матки может быть объективным критерием активности пролиферации [6, 12].

Существующая точка зрения о роли нарушений гормональной регуляции в развитии гиперпластических заболеваний матки не подвергается сомнению. Однако разработанная на основе этой концепции гормональная терапия гиперпластических процессов эндо- и миометрия позволяет добиться успеха не более чем в половине случаев [3, 9, 10, 12]. Резервы оптимизации консервативного лечения

указанных заболеваний могут быть связаны со снижением негативного действия свободно-радикального окисления СРО и внедрением в клиническую практику средств, нормализующих антиоксидантную и антирадикальную защиту [2, 7, 8, 15, 16, 19].

Если не считать сочетанную патологию эндометрия случайным совпадением различных процессов, а рассматривать их как единое нарушение состояния репродуктивной системы, проявляющееся гиперпластическими изменениями гормонально-зависимых органов, возникает мысль о наличии универсального общего звена патогенеза этих состояний [13, 18, 20]. Существует мнение, что в патогенезе большинства патологических состояний (воспаление, гиперпластические процессы и др.) значительную роль играют продукты СРО биологически важных молекул, таких как липиды, белки, углеводы и нуклеиновые кислоты [10, 19]. СРО в клетке существует в норме и является обязательным компонентом ее функционирования. Свободные радикалы, образующиеся при перекисном окислении липидов, имеют непродолжительное время полужизни, к тому же инактивируются специальными ферментами, что не дает им возможности накапливаться в клетке и вызывать ее повреждения [6, 11, 22]. При этом очевидно, что выход из строя только одного фермента антиоксидантной защиты приводит к сбою во всей системе, поскольку все ферменты первичной защиты могут быть инактивированы свободными радикалами, если фермент, отвечающий за устранение этого радикала, не будет работать [19, 24].

Активные формы кислорода (**АФК**), образующиеся в результате СРО, могут реагировать друг с другом, вызывая образование еще большего их количества. Для того, чтобы АФК не вызывали нарушений физиологического функционирования клеток существует антиоксидантная система (**АОС**), действие которой направлено на их обезвреживание [2, 8].

АФК воздействуют на все виды биомолекул. Их взаимодействие с липидами вызывает перекисное окисление липидов, протекающее в виде цепной реакции. Особенно важно воздействие на ненасыщенные жирные кислоты в составе мембран клеток. При этом происходит изменение структуры мембран, их свойств и функциональной активности, что приводит к изменениям метаболизма и жизнедеятельности всей клетки. Ингибируя синтез белков, конечные продукты перекисного окисления липидов способны изменять сосудистую проницаемость, индуцировать воспалительные реакции [1, 17, 22, 26].

Свободнорадикальному окислению подвергаются и белки, входящие в состав рецепторного аппарата клетки, ферментов и другие. Окисленные белки увеличивают свою гидрофобность и чувствительность к протеолизу. Если воздействию АФК подверглись пептидные связи белков, происходит их фрагментация. В результате нарушается структура рецепторов, белков-переносчиков и других белков, отвечающих за координированное адекватное функционирование клетки [18, 21, 24].

Свободные радикалы могут вызывать разрушение молекул нуклеиновых кислот, в первую очередь ДНК. Малоновый диальдегид, один из продуктов ПОЛ, формирует поперечные связи и полимеризацию компонентов мембран с основаниями ДНК, что приводит к повреждению генетического аппарата клеток. Результат этих реакций — окисленные основания ДНК — являются маркерами повреждения хромосомного аппарата клетки, что часто обнаруживается при канцерогенезе, аутоиммунных заболеваниях [1, 4, 5, 7, 16, 21].

Взаимодействие с АФК также приводит к нарушениям структуры углеводов. Результатом окисления углеводов является деполимеризация полисахаридов, например инактивация гиалуроновой кислоты. С учетом важной роли полисахаридов в энергетическом и пластическом обменах клетки эти процессы вносят значимую лепту в нарушение функционирования клетки [15].

Роль СРО в патогенезе разных заболеваний находится в центре внимания различных авторов. Существуют исследования роли свободных радикалов и в патогенезе пролиферативных заболеваний репродуктивной системы человека. В частности, в ряде исследований показана важная роль пероксидаз в патогенезе рака тела матки, аденомиоза, эндометриоза, миомы матки, гиперплазии эндометрия [2].

Большинство авторов считает, что следствием дисбаланса в работе основных звеньев АОС и недостаточного обезвреживания АФК является нарушение функционирования биомолекул клетки, которое приводит к формированию измененного клона мышечных клеток, составляющих основу патогенеза миомы матки. Эти эффекты связывают, главным образом, с повреждающим действием АФК на структуру мембран клеток, рецепторов, ДНК [15, 16, 20]. Вклад различных звеньев СРО в патогенез различных заболеваний может существенно отличаться: в одних случаях наиболее важное значение имеют реакции ПОЛ (например, при атеросклерозе), в других — окислительное повреждение белков (нейродегенеративные заболевания),

в третьих — модификация нуклеиновых кислот (опухоли, гиперпластические процессы). Однако ни при одной патологии не наблюдается изолированного повреждения только одного вида биомолекул. Так, например, окислительное повреждение белков возможно как в результате воздействия АФК, так и вследствие взаимодействия белков с реакционноспособными продуктами ПОЛ. С другой стороны, окислительная инактивация ферментов защитных систем организма способствует усилению интенсивности ПОЛ и нарушает процессы репарации поврежденных нуклеиновых кислот [18, 26].

Считается, что миома, аденомиоз, гиперпластические процессы эндометрия являются гормонально зависимыми процессами. Традиционно патогенез этих заболеваний объясняли нарушением продукции половых стероидов, определяемой уровнями лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона. При изменении соотношения этих гормонов или нарушении экспрессии рецепторов к ним может происходить сбой в функционировании тканей-мишеней и, как следствие, могут возникать различные патологические процессы в этих тканях. Доказана возможность гормональной регуляции активности ряда ферментов, участвующих в регуляции СРО (СОД, NO-синтаза и др.). Под воздействием половых стероидов активность этих факторов возрастает в начале менструального цикла и снижается к его окончанию, вызывая физиологическое усиление процессов свободнорадикального окисления. Подобные циклические изменения активности соответствуют процессам пролиферации, секреции, а затем и физиологического отторжения эндометрия. Следовательно, логично предположить, что процессы патологической пролиферации эндометрия сопряжены с нарушениями баланса про- и антиоксидантной системы. Действительно, многие исследования показали роль снижения уровня прогестерона в усилении реакций оксидативного стресса и нарушении нормального функционирования ткани миометрия и эндометрия [1, 2, 4, 5, 8, 11, 17, 20]. Таким образом, патологическая пролиферация в эндо- и миометрии может быть стимулирована не только прямым действием гормонов на ткани-мишени, но и опосредованно через нарушение в них окислительного гомеостаза, образование повышенного количества свободных радикалов, приводящее к повреждению структурных компонентов клеток и нарушению их функций [2, 11].

Такие патологические состояния, как хронический стресс и снижение толерантности к

нему, безусловно значимы в нарушении окислительного гомеостаза [22]. Хронический стресс и связанные с ним патологические нейроэндокринные реакции вызывают усиление митохондриального дыхания, что, в свою очередь, ведет к интенсификации реакций СРО [20, 24]. Хронический стресс также нарушает физиологическую продукцию гормонов, в том числе и половых стероидов, что приводит к изменению функционирования тканей-мишеней, в том числе к нарушению регуляции выделения антиоксидантных факторов [14, 23]. Поэтому состояния хронического стресса могут быть без преувеличения отнесены к факторам риска в развитии пролиферативных процессов матки.

Современные исследования, направленные на изучение влияния нарушений антиоксидантного статуса при развитии множественных патологических процессов в матке, можно разделить на две группы. Первая — изучение нарушений окислительных процессов по системным показателям, определяемым в крови, и вторая — исследование этих же показателей непосредственно в пораженных тканях [1, 8, 15, 20].

Исследования, относящиеся к плазме или сыворотке крови, при гиперпластических процессах матки очерчивают следующие тенденции.

У больных с гиперпластическими процессами миометрия имеются выраженные отличия в изменении активности ферментов антиоксидантной защиты организма в сыворотке крови. Установлен рост активности СОД у женщин с миоматами матки, причем у женщин с неосложненным течением активность СОД ниже, чем у женщин, миома у которых осложнилась метроррагиями. Уровень активности глутатионпероксидазы также был повышен у всех женщин с миомой матки, однако при неосложненной миоме был выше, чем при осложненной. При этом уровень каталазы у женщин с неосложненной миомой оказался снижен, а у женщин с осложненной — повышен. Выявлено также снижение уровня восстановленного глутатиона в сыворотке крови.

В большинстве случаев исследования процессов СРО на тканевом уровне оказывались неинформативными. Так, исследования пораженных тканей и перитонеальной жидкости при внутреннем генитальном эндометриозе выявляли неоднозначные результаты, не отмечено достоверной разницы между показателями антиоксидантной системы у женщин с патологическими процессами в матке и без них [21, 22].

Исследования содержания окиси азота, уровней нитратов и нитритов в перитонеальной жидкости (то есть показателей так называемого нитростресса) при внутреннем и наружном ге-

нитальном эндометриозе не выявили достоверных различий между больными и здоровыми женщинами. По мнению авторов, неудача связана с быстрым распадом молекул оксида азота и его производных и трудностями обнаружения их в перитонеальной жидкости, а не с действительным отсутствием повышенного уровня оксида азота и его производных в исследуемом материале [21, 22].

Интерес представляют исследования, подтверждающие нарушение параметров окислительного гомеостаза у женщин при онкологических заболеваниях репродуктивной системы. Так, показано изменение активности глутатионпероксидазы в тканях при раке тела матки [2]. Авторы сравнивали уровни активности глутатионпероксидазы в ткани пораженного опухолью эндометрия и вне зоны поражения, при этом обнаружено достоверное повышение уровня активности пероксидазы в ткани опухоли, что может подтверждать участие фермента в процессе канцерогенеза. Также было проведено сравнение между степенью дифференцировки опухоли, стадией процесса, глубиной инвазии и уровнем активности глутатионпероксидазы. Показано, что чем ниже степень дифференцировки опухоли, тем выше уровень активности глутатионпероксидазы и наоборот. Также достоверно выявлена корреляция между глубиной инвазии опухоли и активностью пероксидазы; при инвазии в миометрий на глубину более 0,5 см уровень активности пероксидазы резко увеличен по сравнению с непораженными участками эндометрия. При оценке корреляции между стадией рака тела матки и активностью пероксидазы выявлено, что активность пероксидазы в опухолевой ткани была достоверно выше у больных с более выраженной стадией процесса по сравнению с неизменной тканью [2].

Было установлено, что существует возрастная динамика в активности глутатионпероксидазы в малигнизированной ткани. У больных менопаузального возраста практически при всех рассматриваемых клинико-морфологических характеристиках опухоли уровень активности пероксидазы был несколько выше, чем у женщин репродуктивного возраста, однако статистической достоверности в этих различиях выявлено не было. По мнению авторов, это может свидетельствовать о различиях течения заболевания у этих групп больных, в частности, о разнице в гормональной зависимости новообразований, выявляемых в разном возрасте [2, 8, 25].

При развитии доброкачественных гиперпластических заболеваний матки из-за нарушения эндокринной регуляции, по-видимому, может

нарушаться и адекватное функционирование антиоксидантной системы. Поскольку при гиперпластических процессах усиливается СРО, то антирадикальная активность тоже должна повышаться, но при этом равновесие смещается в сторону действия прооксидантов, что приводит к еще большей дискоординации АОС, замыкая таким образом порочный круг [23, 25].

Отмечено снижение таких параметров антиоксидантной защиты, как уровень активности СОД и глутатионпероксидазы в перитонеальной жидкости бесплодных женщин с эндометриозом по сравнению с женщинами, страдающими идиопатической формой бесплодия [16]. Уровень антирадикальной активности плазмы, оцененный в тех же самых группах, также показал значительное понижение показателей в группе с эндометриозом ассоциированным бесплодием в сравнении с контролем. Эти результаты иллюстрируют усиление СРО у женщин с эндометриозом и ослабление компенсаторных реакций в ответ на повышение СРО (снижение антирадикальной активности плазмы). Авторы считают, что низкий антиоксидантный статус у женщин с эндометриозом не играет роли в формировании бесплодия, но может быть одним из звеньев патогенеза заболевания [16, 25].

Таким образом, целый ряд авторов подтверждает возможный вклад реакций оксидативного стресса в патогенез болезней женской репродуктивной системы [2, 3, 10, 15, 16, 17, 24]. В ряде работ четко прослеживается корреляция между уровнями факторов прооксидантной и антиоксидантной активности и наличием патологической пролиферации в органах репродуктивной системы. Определение этих параметров может стать прогностически ценным методом ранней диагностики, прогнозирования рецидивов, скорости прогрессирования [8, 17, 18, 19, 21, 22, 25].

Исследование антирадикальной активности плазмы может быть информативно для оценки компенсаторных реакций организма, что может коренным образом повлиять на выбор тактики лечения и прогнозирование течения заболевания.

Изолированное изучение отдельных компонентов АОС клетки и содержания одного-двух продуктов ПОЛ для целей исследования механизма развития и регуляции СРО представляется нам недостаточно информативным. Более того, в каждом конкретном случае выбор исследуемых звеньев СРО и компонентов АОС должен быть целенаправленным, необходимым, достаточным и адекватным поставленным задачам. Особенное значение в этих условиях может иметь использование современных подходов к изучению ин-

тегральных показателей СРО и АОС, таких как генерация АФК, общая антиокислительная и антирадикальная активность в тканях и сыворотке крови.

Литература

1. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: методические рекомендации. — СПб.: Фолиант, 2000.
2. Васильев Д. А., Коваленко И. Г., Качевская Ю. О. Активность пероксидазы в ткани тела матки человека: связь с клинико-морфологическими особенностями рака эндометрия // Вопросы онкологии. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 575–579.
3. Вихляева Е. М. Миома матки. — М.: Медицина, 1981. — 160 с.
4. Долгопоск Б. А. Окислительно-восстановительные системы как источники свободных радикалов. — М.: Наука, 1972. — 240 с.
5. Зайцев В. Г., Закревский В. И. Защита клеток от экзогенных и эндогенных активных форм кислорода: методологические подходы к изучению // Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии: труды научн. конф. Т. 2. — СПб., 1998. — С. 401–405.
6. Зайцев В. Г., Закревский В. И. Методологические аспекты исследований свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // Вестник Волгоградской медицинской академии: сб. трудов. Т. 54. Вып. 4. — Волгоград, 1998. — С. 49–53.
7. Зайцев В. Г., Закревский В. И., Островский О. В. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003. — Т. 66, № 4. — С. 66–70.
8. Зыбина Н. Н. Проблемы и перспективы исследования процессов свободнорадикального окисления в клинической практике // Проблемы окружающей среды и природных ресурсов. Обзорная информация. Вып. 7. — М., 2001. — С. 24–59.
9. Манушарова Р. А., Черкезова Э. И. Применение левоноргестрел-релизинг-системы (Мирена) при лечении аденомиоза // Гинекология. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 202–205.
10. Савицкий Г. А. Миома матки: проблемы патогенеза и терапии. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2003. — 236 с.
11. Свободнорадикальное окисление и старение / Хавинсон В. Х. [и др.]. — СПб.: Наука, 2003. — 325 с.
12. Сидорова И. С., Шеицукова Н. А., Закаблуква С. В. Патология эндометрия при наличии миомы матки // Гинекология. — 2006. — Т. 8, № 4. — С. 57–60.
13. Шиляев А. Ю. Лейомиома матки // Гинекология. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 65–70.
14. Agarwal A. Role of oxidative stress in endometriosis // Reproductive BioMedicine Online. — 2006. — Vol. 13, N1. — P. 126–134.
15. Agarwal A. Oxidants and antioxidants in human fertility // Middle East Fertility Society Journal. — 2004. — Vol. 9, N3.
16. Agarwal A., Gupta S., Sharma R. K. Role of oxidative stress in female reproduction // Reproductive Biology and Endocrinology. — 2005. — Vol. 3. — P. 28.
17. Arumugam K., Yip Y. C. De novo formation of adhesions in endometriosis: the role of iron and free radical reactions // Fertil Steril. — 1995. — Vol. 64. — P. 62–64.
18. Differential regulation of copper-zinc superoxide dismutase and manganese superoxide dismutase by progesterone withdrawal in human endometrial stromal cells / Norihiro Sugino [et al.] // Molecular Human Reproduction. — 2002. — Vol. 8, N1. — P. 68–74.
19. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis // Human Reproduction. — 1998. — Vol. 4, № 4. — P. 312–322.
20. Flake G. P., Andersen J., Dixon D. Etiology and Pathogenesis of Uterine Leiomyomas: a review // Environmental Health Perspectives. — 2003. — Vol. 111. — P. 1037–1054.
21. Fujii J., Iuchi Y., Okada F. Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system // Japan Reproductive Biology and Endocrinology. — 2005. — Vol. 3. — P. 43.
22. Hong-Nerng Ho, Ming-Yih Wu Total antioxidant status and nitric oxide do not increase in peritoneal fluids from women with endometriosis // Human Reproduction. — 1997. — Vol. 12, № 12. — P. 2810–2815.
23. Jackson L. W., Schisterman E. F. Oxidative stress and endometriosis // Human Reproduction. — 2005. — Vol. 20, N7. — P. 2014–2020.
24. Kozlik J., Szczepanska M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle // Fertility Sterility. — 2003. — Vol. 79. — P. 1288–1293.
25. Ming-Yih Wu, Kuang-Han Chao, Jehn-Hsiahn Yang Nitric oxide synthesis is increased in the endometrial tissue of women with endometriosis // Human Reproduction. — 2003. — Vol. 18, N12. — P. 2668–2671.
26. Rosselli M., Keller P. J., Dubey R. K. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction // Human Reproduction Update. — 1998. — Vol. 4, N1. — P. 3–24.

Статья представлена В. О. Поляковой,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

THE ROLE OF FREE-RADICAL OXIDATION IN THE PATHOGENESIS OF HYPERPLASTIC PROCESSES OF THE UTERUS, AND THE PROSPECTS FOR STUDYING

Arutjunyan A. V., Popov E. N., Bezrukova E. A.

■ **Summary:** The incidence of hyperplastic diseases of the endometrium and myometrium increases, primarily due to violations of the women reproductive function associated with

chronic stress, environmental problems, urbanization etc. It is believed that the free-radical oxidation products of biologically important molecules such as lipids, proteins, carbohydrates and nucleic acids play a significant role in development of hyperplastic processes as well as in pathogenesis of many pathological states. Elaboration of the methods for assessing the activity of proliferative processes of the uterus by the definition of objective indicators of the free-radical oxidation intensity will provide an opportunity to evaluate prospects for conservative treatment and probability of relapse after organ-preserving surgery.

■ **Key words:** Uterus; Uterine diseases; hyperplasia; free-radical oxidation.

■ **Адреса авторов для переписки**

Арутjunян Александр Вартанович — профессор, зав. лабораторией перинатальной биохимии.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu

Попов Эдуард Николаевич — д. м. н., доцент.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

E-mail: edwardpopov@mail.ru

Безрукова Екатерина Андреевна — врач-интерн.

Санкт-Петербургский государственный университет

Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. д. 7–9.

Arutjunyan Alexander Vartanovich — prof., Head of Laboratory of Perinatal Biochemistry.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya Line, 3.

E-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu

Popov Edward Nikolayevich — MD, specialist, prof. assist.

St. Petersburg State Medical University named after Pavlov I. P.
197022, Sankt-Peterburg, st. Leo Tolstoy, 6/8

E-mail: edwardpopov@mail.ru

Bezrukova Ekaterina Andreevna — doctor-intern.

St. Petersburg State University

7-9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russia