

© Э. Н. Попов¹, Р. Г. Гвасалия²,
Д. А. Ниаури³, А. В. Арутюнян²,
М. А. Тарасова²

¹ СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова,
Санкт-Петербург

² ГУ НИИ акушерства и гинекологии им.
Д.О.Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург

³ СПбГУ, медицинский факультет,
Санкт-Петербург

СОСТОЯНИЕ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С СОЧЕТАННЫМИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ МАТКИ

УДК: 618.145-006.36+ 618.145-007.415+618.145-007.61]-07

■ Реакции свободнорадикального окисления в условиях нормального функционирования организма выступают регулирующим метаболизм фактором, а в патологических условиях определяют патогенез пролиферации на тканевом уровне. Цель исследования — изучение показателей про- и антиоксидантных систем у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия. Обследовано 20 больных, имеющих сочетанные доброкачественные гиперпластические процессы матки (миома матки, аденомиоз, простая гиперплазия эндометрия), 20 больных с единичным узлом миомы матки. Сравнения показали, что в сыворотке крови пациенток с множественными гиперпластическими процессами были статистически достоверно повышены уровень ПОЛ ($p < 0,001$) и содержание нитритов ($p < 0,05$), а также заметно снижена активность ферментативного звена антиоксидантной системы: СОД и ГП ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). Уровень антиокислительной активности был снижен в интактном миометрии ($p < 0,05$) и повышен в сыворотке крови пациенток основной группы ($p < 0,01$), в ткани миоматозных узлов изменения были статистически не достоверны. Интенсивность СОД в сыворотке крови, интактном миометрии и ткани миоматозного узла у женщин с множественными гиперпластическими процессами матки статистически достоверно ($p < 0,01$) была ниже показателей женщин с единичной миомой матки, что может быть подавлением системы антиоксидантной защиты. Снижение активности антиоксидантной защиты наиболее значимо у пациенток с множественными гиперпластическими процессами матки, вследствие чего у этих пациенток определяется наиболее выраженное повышение уровня интегрального показателя ПОЛ в сыворотке крови и тканях. Выявленное истощение антиоксидантных резервов может быть основанием для разработки и применения при исследуемой патологии антиоксидантной терапии.

■ **Ключевые слова:** эндометрия гиперплазия; матка; матки болезни; антиоксидантная система.

Доброкачественные гиперпластические процессы в органах репродуктивной системы женщин, как правило, развиваются синхронно. Известно, что при генитальном эндометриозе патологические процессы эндометрия определяются не менее, чем у трети больных, а различные опухоли и опухолевидные образования яичников обнаруживаются более чем у 72% больных. Мастопатию имеют почти 40% женщин с гиперпластическими процессами эндометрия. Однако наиболее часто встречаются сочетанные гиперпластические процессы эндо- и миометрия — миома матки, аденомиоз и гиперплазия эндометрия. Так, по данным различных авторов, сочетание миомы матки с гиперпластическими процессами в эндометрии встречается в 23–42% случаев, с внутренним генитальным эндометриозом в 11–18% наблюдений [3, 5, 6]. Множественность доброкачественных опухолей и синхронность их возникновения расценивается как прогностически неблагоприятный фактор, свидетельствующий о нарушениях регуляции процессов апоптоза и пролиферации в тканях, являющихся патогенетической основой канцерогенеза. Онкологическая настороженность в этих случаях служит ключевым звеном определяющим активную хирургическую тактику лечения [2, 5]. Гиперпластические процессы эндо- и миометрия в большинстве случаев протекают с выраженными клиническими проявлениями, снижающими качество жизни женщины. Медикаментозное лечение сочетанных гиперпластических процессов эндо- и миометрия до настоящего времени представляет нерешенную проблему. Традиционная гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия даже при использовании современных препаратов эффективна только у каждой второй больной. Медикаментозное лечение миомы матки и внутреннего генитального эндометриоза практически не проводится в связи с его низкой эффективностью [5, 6, 7]. Пик развития сочетанных гиперпластических процессов приходится на перименопаузальный возраст, когда резко повышается частота экстрагенитальных заболеваний, таких как варикозная болезнь, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта. В патогенезе гиперпластических процессов имеют значение общие изменения в организме: нарушения липидного и углеводного обменов, возрастные изменения в эндокринной и сердечно-сосудистой системах, манифестирующие экстрагенитальными заболеваниями. Во многих случаях экстрагенитальная патология ограничивает возможности проведения гормональной терапии гиперпластических процессов матки.

Несомненно, сочетанные синхронно развивающиеся гиперпластические процессы в органах репродуктивной системы гетерогенны по этиологии. Длительное время доминировала точка зрения, согласно которой ведущая роль в развитии пролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы отводилась прогестерондефицитным состояниям, обусловленным нарушением функции яичников с абсолютной или относительной гиперэстрогемией. В последние годы сделан акцент на исследование универсальных механизмов, определяющих патогенез пролиферации на тканевом уровне [4, 7]. К числу таких процессов относятся реакции свободнорадикального окисления (СРО), которые в условиях нормального функционирования организма участвуют в регуляции метаболизма тканей, а в патологических условиях — определяют их повреждение [5, 8, 11]. В результате нарушения работы основных звеньев антиоксидантной защиты нарушается обезвреживание активных форм кислорода, образующихся в СРО, что приводит к формированию измененного клона клеток, способных к патологической пролиферации. Этот эффект связан, в первую очередь, с повреждающим действием активных форм кислорода на структуру клеточных мембран, рецепторов, ДНК. В настоящее время сформировалось мнение о важной и даже определяющей роли свободнорадикальных реакций в канцерогенезе. Сведения о влиянии процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на развитие доброкачественных гиперплазий эндо- и миометрия отсутствуют [10, 11].

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучение показателей про- и антиоксидантных систем у женщин с гиперпластическими процессами эндо- и миометрия.

Материалы и методы

Обследовано 50 женщин. Из них 20 больных, имеющих сочетанные доброкачественные гиперпластические процессы матки, составили основную группу, 20 больных, имеющих только миому матки — группу сравнения, в контрольную группу вошли 10 женщин.

Критерии включения в основную группу: выполненная гистерэктомия, гистологическое подтверждение сочетания заболеваний миомой матки, простой гиперплазией эндометрия и аденомиозом, возраст 19–50 лет, индекс массы тела 18,5–24,9 кг/м² (нормальная масса).

Критерии включения в группу сравнения: выполненная миомэктомия, гистологически под-

твержденный диагноз миомы матки, отсутствие гиперпластических процессов эндометрия по данным гистологического исследования, отсутствие ультразвуковых признаков аденомиоза, возраст 19–50 лет, индекс массы тела 18,5–24,9 кг/м² (нормальная масса).

Критерии исключения для основной и контрольной группы: подозрение или подтвержденный злокачественный процесс любой локализации, острый воспалительный процесс любой локализации, беременность, гормональная терапия в предшествующие обследованию 6 месяцев, тяжелая соматическая патология: гипертоническая болезнь, сахарный диабет.

Критерии включения в контрольную группу: возраст 19–45 лет, отсутствие клинических и ультразвуковых признаков гиперпластических процессов эндо- и миометрия, отсутствие хронической экстрагенитальной патологии.

Всем обследуемым проведена комплексная оценка состояния про- и антиоксидантной системы по показателям содержания в сыворотке крови уровня ПОЛ и общей антиокислительной активности (АОА), исследованных хемилуминометрическими методами; антирадикальной активности (АРА), измеряемой с использованием стабильного радикала 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила (ДФПГ); активности глутатион пероксидазы, определяемой в реакции с гидроперекисью третичного бутила, а также активности супероксиддисмутазы, определяемой с применением системы, обеспечивающей восстановление нитросинего тетразолия [1]. Также определялась активность NO-синтазы на основании измерения нитритов в сыворотке крови [9].

Кроме того, у пациенток основной группы и группы сравнения в послеоперационном периоде проведено гистологическое исследование, подтвердившее диагноз гиперпластических процессов матки. В полученных образцах ткани миоматозного узла и интактного миометрия проведено определение ПОЛ, АОА и СОД.

Математическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel XP, статистическую достоверность полученных результатов определяли по критерию Стьюдента.

Результаты обследования и их обсуждение

Средний возраст пациентов основной группы составил $43,7 \pm 3,6$ лет, группы сравнения — $41,7 \pm 6,1$ лет, контрольной группы — $42,6 \pm 5,9$ лет. У всех обследованных женщин основной и контрольной группы были в анамнезе роды, при этом у трети женщин основной группы — 2 родов.

Таблица 1

Содержание показателей про- и антиоксидантов в сыворотке крови

Показатель	Основная группа, n = 20, M ± m	Контрольная группа, n = 10, M ± m
ПОЛ (у.е. мг/белка)	7,33 ± 0,42 ***	3,36 ± 0,26
АОА (у.е.)	0,90 ± 0,02	0,64 ± 0,38
АРА (у.е.)	810,63 ± 27,57	864,24 ± 34,26
Нитриты (мкМ/мл)	5,32 ± 0,20 *	4,76 ± 0,18
Глутатион пероксидаза (мМ/мин.мг.белка)	0,32 ± 0,12 **	0,84 ± 0,22
СОД (у.е./мг. белка)	0,32 ± 0,05 *	0,66 ± 0,12
Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ по сравнению с контролем.		

Из 20 пациенток группы сравнения 9 — с реализованной репродуктивной функцией, в 3 случаях в анамнезе было 2 родов. У 4 женщин группы сравнения отмечено первичное бесплодие, у 5 — вторичное бесплодие. У 6 пациенток основной группы и 4 — группы сравнения в анамнезе был хронический сальпингоофорит.

Также установлено, что в основной группе заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, хронический гастродуоденит вне обострения) отмечены у 8 женщин, в группе сравнения — 4 случая и в контрольной группе — 4 случая. Частота заболеваний сердечно-сосудистой системы во всех группах была одинаковой — у каждой четвертой пациентки.

Наиболее частыми клиническими проявлениями множественных гиперпластических процессов матки в основной группе были: болевой синдром — у 12 (60%), меноррагии — у 7 (35%), умеренные метроррагии — у 2 (10%) женщин. В 4 случаях отмечена вторичная анемия, со снижением уровня гемоглобина до 90,0 г/л и ниже.

В группе сравнения в половине случаев отмечено бессимптомное течение заболевания, меноррагии — у 6 (30%), болевой синдром — у 5 (25%) женщин.

Размеры измененной матки у пациенток основной группы с множественными гиперпластическими процессами в среднем составили $368,6 \pm 55,2$ см³. При этом отмечалось преимущественно межмышечное расположение миоматозных узлов, лишь в одном случае — субсерозное. В группе сравнения средние размеры матки были $386,9 \pm 48,4$ см³, при этом диаметр доминантного миоматозного узла не превышал $145 \pm 34,3$ см³.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, в сыворотке крови пациенток основной группы с множественными гиперпластическими процессами матки были статистически достоверно повышены уровень ПОЛ ($p < 0,001$) и содержание нитритов ($p < 0,05$), а также заметно снижена активность ферментативного звена

антиоксидантной системы: СОД и ГП ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) в сравнении с контрольной группой.

Повышение активности NO-синтазы, о чем можно судить на основании определения уровня нитритов в сыворотке крови, по-видимому, связано с активацией ангиогенеза при развитии множественных гиперпластических процессов матки у пациенток основной группы в сравнении с контролем.

Снижение активности СОД и ГП указывает на дефицит антиоксидантных резервов организма при развитии множественных гиперпластических процессов, несмотря на то, что в этих условиях обычно выражена тенденция к увеличению содержания эстрогенов, стимулирующих активность антиокислительных ферментов.

Снижение активности СОД может быть обусловлено также тем, что генерируемый в процессе СРО супероксидный анион-радикал расходуется при взаимодействии с оксидом азота с образованием высокотоксичного для тканей пероксинитрита.

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что изменение уровня ПОЛ в сыворотке крови и тканях (миометрий, миоматозный узел) пациенток основной группы в сопоставлении с показателями группы сравнения носило однонаправленный характер, причем в сыворотке крови повышение было статистически достоверным ($p < 0,001$). АОА была снижена в интактном миометрии ($p < 0,05$), и повышена в сыворотке крови пациенток основной группы ($p < 0,01$). При этом статистически значимых изменений значения АОА в ткани миоматозных узлов не было обнаружено. Интенсивность СОД в сыворотке крови, интактном миометрии и ткани миоматозного узла у женщин с множественными гиперпластическими процессами матки статистически достоверно ($p < 0,01$) была ниже показателей женщин с единичной миомой матки, что может быть подавлением системы антиоксидантной защиты.

Таблица 2

Показатели про- и антиоксидантов в сыворотке крови, миометрии и ткани миоматозного узла

Показатель	Сыворотка крови, М±m		Интактный миометрий, М±m		Ткань миоматозного узла, М±m	
	Основная группа, n=20	Группа сравнения, n=20	Основная группа, n=20	Группа сравнения, n=20	Основная группа, n=20	Группа сравнения, n=20
ПОЛ (у.е. мг/белка)	7,33±0,42***	4,01±0,53	44,15±2,01*	38,9±2,52	44,43±8,9	42,78±1,76
АОА (у.е.)	0,90±0,12**	0,52±0,05	0,32±0,03	0,42±0,03	0,36±0,06	0,28±0,03
СОД (у.е. мг/ белка)	0,32±0,05**	0,64±0,03	18,46±1,31**	85,82±18,49	19,01±2,92**	49,54±10,18
Примечание: * — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001 по сравнению с контролем.						

Заключение

Развитие гиперпластических процессов матки сопровождается разнонаправленными изменениями биохимических показателей ПОЛ, АРА, АОА. При этом снижение активности антиоксидантной защиты наиболее значимо у пациенток с множественными гиперпластическими процессами матки, вследствие чего у этих пациенток определяется наиболее выраженное повышение уровня интегрального показателя ПОЛ в сыворотке крови и тканях. Выявленное истощение антиоксидантных резервов может быть основанием для разработки и применения при исследуемой патологии антиоксидантной терапии.

9. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] in biological fluids / Green L. C. [et al.] // Anal. Biochem. — 1982. — Vol. 1. — P.131–138.
10. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood of patients with uterine myoma, endometrial polypus, hyperplastic and malignant endometrium / Pejic S. // Biol. Res. — 2006. — Vol. 39, N 4. — P. 619–629.
11. Seis H. Oxidative stress— From basic research to clinical application // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 91, Suppl. 3. — P. S31–38

Статья представлена Беженарем В.Ф.,
ГВ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

Литература

1. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты организма. — СПб.: Фолиант, 2000. — 104 с.
2. Бохман Я. В., Рыбин Е. П. Полинеоплазии органов репродуктивной системы. — СПб.: ООО Нева-Люкс, 2001. — 240 с.
3. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. — М.: Медпресс-информ, 2004. — 399 с.
4. Зенков Н. К., Ланкин В. В., Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты. — М.: Наука, 2001. — 343 с.
5. Серова О. Ф., Антонова Е. Г., Титченко Л. И. Принципы лечения диффузной фиброзно-кистозной мастопатии у женщин с миомой матки и генитальным эндометриозом // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. — 2005. — Т. 4, № 5–6. — С. 72–76.
6. Сидорова И. С., Леваков С. А., Унанян А. Л. Комплексная консервативная терапия миомы матки в сочетании с аденомиозом: применение препарата «Курантил» // Consilium Medicum. — 2007. — Т. 9, № 6.
7. Сидорова И. С., Шешукова Н. А., Закаблуква С. В. Патология эндометрия при наличии миомы матки // Гинекология. — 2006. — Т. 8, № 4. — С. 57–60.
8. Agarwal A., Gupta S., Sharma R. K. Role of oxidative stress in female reproduction // Reproductive Biology and Endocrinology. — 2005. — Vol. 14, N 3. — P. 28.

PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN WOMEN WITH COMBINE HYPERPLASTIC PROCESSES OF UTERUS

Popov E. N., Gvasaliya R. G., Niaury D. A.,
Arutunyan A. V., Tarasova M. A.

■ **Summary:** Free radical oxidation reaction serves as a regulative factor of metabolisms under normal conditions, whereas in pathology it controls the proliferation at tissue level. The aim of this study was to investigate the pro- and anti-oxidant system markers in endometrium and myometrium hyperplastic processes.

During this study a total of 40 patients were examined. Group 1, contained 20 patients with benign combine hyperplastic processes of uterus (myoma, adenomyosis and simple endometrial hyperplasia) and group 2, included 20 patients with solitary myoma. When compared with group 2, patients in group 1 had significantly high level of peroxide oxidation of lipids and nitrites in serum (p<0,001 and p<0,05 correspondingly), in contrast the level of superoxide dismutase and glutathione peroxidase were significantly low (p<0,05 and p<0,01 correspondingly). Additionally the antioxidant activity of group 1 patients was low in the intact myometrium (p<0,05), and was high in serum (p<0,01). But any significant change of antioxidant activity in myoma tissue was not revealed in group 1. When compared with solitary myoma patients, women with multiply hyperplastic processes of uterus had significantly low intensity of superoxide dismutase in serum, intact myometrium

and myoma tissue. This could be due to a depressed antioxidant system.

The considerable elevation of serum and tissue peroxide oxidation of lipids indicated a depressed antioxidant system. This is of importance for patients with multiply hyperplastic processes of uterus. Therefore development and application of an antioxidant therapy could be rational in the treatment of this pathology.

■ **Key words:** endometrial hyperplasia; uterus; uterine disease; antioxidant status.

■ Адреса авторов для переписки

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

Гвасалия Русудан Гивиевна — аспирант. НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, СПб., Менделеевская линия, 3.

Ниаури Дарико Александровна — профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
E-mail: d.niauri@mail.ru

Арутюнян Александр Вартанович — профессор, зав. лабораторией перинатальной биохимии. НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия 3.
E-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu

Тарасова Марина Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по науке, профессор. НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: tarasova@ott.ru

Popov Edward Nikolayevich — Medical Doctor (MD), specialist, Prof. Assist. St.-Petersburg Acad. Pavlov State Medical University. St.-Petersburg, L. Tolstoy st. 6/8. **E-mail:** edwardpopov@mail.ru

Gvasaliya Rusiko G. — Postgraduate student. Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynaecology named after D.O. Ott of RAMS, 3 Mendelevskaya Linia, St.-Petersburg, 199034

Niauri Dariko A. — Professor. Head of The Department of Obstetrics and Gynecology St. Petersburg State University. Russia, 199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab., д. 7–9.
E-mail: d.niauri@mail.ru.

Arutjunyan Alexander Vartanovich — Professor. Head of Laboratory of Perinatal Biochemistry of the D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Russian Academy of Medical Sciences, 199034, Saint Petersburg, 3, Mendeleyevskaya line.
E-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu

Tarasova Marina Anatolievna — MD, professor, Deputy director of Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynaecology named after D. O. Ott of RAMS. St.Petersburg, 3 Mendelevskaya Linia, St.-Petersburg, 199034
E-mail: tarasova@ott.ru