



Шоонаева Н.Дж. ✉, Узакова А.О., Масыбаева А.А., Маматазизова Н.Р.
Кыргызский научный центр репродукции человека, Бишкек, Кыргызстан

Окислительный стресс при патологии эндометрия у женщин репродуктивного возраста

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: обоснование концепции исследования, планирование исследований, проведение сравнительного анализа, обобщение результатов и интерпретация результатов исследования, формулировка выводов, разработка дизайна обзорно-аналитического исследования, консультация по определенным вопросам – Шоонаева Н.Дж.; анализ, обобщение и сбор данных литературы, сбор и систематизация данных, разработка дизайна исследования – Узакова А.О.; пробоподготовка образцов, проведение инструментальных исследований, анализ и систематизация данных, сбор и систематизация данных клинических исследований, оформление рукописи, работа с графическим материалом, редактирование и переработка рукописи – Масыбаева А.А., Маматазизова Н.Р.

Подана: 03.10.2022

Принята: 17.10.2022

Контакты: argenalymkulov24@gmail.com

Резюме

В работе представлены данные оценки окислительного стресса у женщин репродуктивного возраста с послеродовым эндометритом, гиперпластическим процессом эндометрия и внутренним генитальным эндометриозом (аденомиозом). Показано, что развитие окислительного стресса при патологии эндометрия обусловлено дисбалансом между активацией процессов перекисного окисления липидов и угнетением механизмов антиоксидантной защиты, что является отражением тяжести и стадии заболевания.

Ключевые слова: женщины, эндометрит, гиперпластические процессы эндометрия, генитальный эндометриоз, аденомиоз, окислительный стресс, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты

Shoonaeva N. ✉, Uzakova A., Masybaeva A., Mamatazizova N.

Kyrgyz Scientific Center for Human Reproduction, Bishkek, Kyrgyz Republic

Oxidative Stress in Endometrial Pathology in Women of Reproductive Age

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: substantiation of the concept of the study, planning of studies, conducting a comparative analysis, summarizing the results and interpreting the results of the study, formulating conclusions, developing the design of a review and analytical study, consultation on certain issues – Shoonaeva N.; analysis, generalization and collection of literature data, collection and systematization of data, development of research design – Uzakova A.; sample preparation, instrumental studies, data analysis and systematization, collection and systematization of clinical trial data, manuscript design, work with graphic material, editing and revision of the manuscript – Masybaeva A., Mamatazizova N.

Submitted: 03.10.2022

Accepted: 17.10.2022

Contacts: argenalmkulov24@gmail.com

Abstract

The paper presents data on the assessment of oxidative stress in women of reproductive age with postpartum endometritis, endometrial hyperplastic process and internal genital endometriosis (adenomyosis). It has been shown that the development of oxidative stress in endometrial pathology is conditioned by an imbalance between the activation of lipid peroxidation and inhibition of antioxidant defense mechanisms, which is a reflection of the severity and stage of the disease.

Keywords: women, endometritis, endometrial hyperplastic processes, genital endometriosis, adenomyosis, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant defense system

■ ВВЕДЕНИЕ

Патология эндометрия у женщин репродуктивного возраста занимает основное место в структуре гинекологической заболеваемости. Так, послеродовой эндометрит является одним из наиболее распространенных гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде. Частота его после самопроизвольных родов составляет 2–5%, после кесарева сечения – 10–20%, а по некоторым данным – до 50% [8]. Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) варьируют в широких пределах, а среди причин маточных кровотечений занимают 15–40% в структуре всей гинекологической патологии [1]. Генитальный эндометриоз (ГЭ) также является распространенной патологией и составляет от 7 до 50% [2, 16]. Среди девушек и женщин репродуктивного возраста частота эндометриоза увеличилась на 36,2%, нарушений менструального цикла – на 27%, воспалительных заболеваний придатков матки – на 8,6%, женского бесплодия – на 43% [3].

Несмотря на большое число исследований, многие механизмы развития патологии эндометрия до сих пор недостаточно изучены, что затрудняет разработку патогенетически обоснованной системы лечения пациенток с данной патологией. Определено, что развитие разнообразных форм органной патологии во многом связано с

эндогенной интоксикацией и воспалением, обусловленными избыточным накоплением в тканях и биологических жидкостях организма эндотоксинов [4, 10].

Накопление эндотоксинов в организме взаимосвязано с дисбалансом в активности свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы их обезвреживания – антиоксидантной защиты (АОЗ) [6, 9, 13]. Если эти процессы уравновешены сложным комплексом регуляции, организм остается здоровым, а при поломке этой системы регуляции развивается так называемый окислительный стресс (ОС) [15, 17, 18]. По данным исследований в США, роль ОС должна учитываться при патогенезе таких заболеваний, как синдром поликистозных яичников, эндометриоз, привычное невынашивание беременности, преэклампсия, пузырный занос, эмбриопатии, преждевременные роды и задержка внутриутробного развития плода [14]. Роль ОС в патогенезе развития эндометритов, ГПЭ, ГЭ остается не до конца ясной и малоизученной, что и обусловило необходимость проведения настоящего исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать оценку ОС при развитии послеродового эндометрита, ГПЭ и ГЭ у женщин репродуктивного возраста.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились 130 женщин репродуктивного возраста, из них: 30 женщин – с послеродовым эндометритом; 62 женщины – с ГПЭ и 38 женщин – с аденомиозом. Группа женщин с ГПЭ подразделена на подгруппы: 20 – с простой неатипичной, 20 – со сложной неатипичной, 16 – с простой атипичной, 6 – со сложной атипичной гиперплазией эндометрия. В качестве контрольной группы обследованы 20 здоровых женщин репродуктивного возраста. Показатели ОС у женщин с послеродовым эндометритом также сравнивались со значениями дородового периода (34–36 недель беременности).

Диагноз послеродового эндометрита верифицировался на основании клинической картины, ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, гистероскопии. ГПЭ у женщин устанавливались на основании гистероскопии и подтверждались гистологически. Аденомиоз устанавливался на основании УЗИ, лапароскопически и подтверждался гистологическим исследованием биоптата и удаленных эндометриoidных очагов.

Интенсивность ПОЛ оценивали по концентрации в плазме крови гидроперексидов липидов (ГПЛ) и диенкетонатов (ДК) [5]. Принцип метода основан на интенсивном ультрафиолетовом поглощении липидных экстрактов крови. Состояние системы АОЗ оценивали по общей антиокислительной активности (АОА) плазмы крови [11], основанной на оценке АОА посредством ее ингибирующего действия на свободнорадикальное окисление теней эритроцитов, в котором окисление инициируется ультрафиолетовым светом, и активности фермента каталазы в плазме крови [7], на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдата аммония стойкий окрашенный комплекс в присутствии плазмы крови.

Материал обработан методом вариационной статистики на персональном компьютере в электронных таблицах Microsoft Office Windows 95 с использованием пакета статистической программы Statistica 6.0, достоверность различий показателей



оценивалась с использованием критерия Стьюдента. Код достоверности: при P , равной 95%, или $P < 0,05$; при P , равной 99%, или $P < 0,01$; при P , равной 99,9%, или $P < 0,001$. Для определения чувствительности (Se) и специфичности (Sp) методов использовалась методика Р. Флетчера (1998) [12].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ОС по параметрам ПОЛ и АОЗ у женщин с послеродовым эндометритом (табл. 1) показал, что у беременных женщин в период 34–36 недель по сравнению со здоровыми женщинами наблюдается 2-кратное повышение концентрации в крови ГПЛ ($P < 0,05$) и почти 4-кратное увеличение ДК ($P < 0,001$). При этом со стороны системы АОЗ, а именно общей АОА плазмы крови и активности каталазы, не наблюдалось достоверных изменений ($P > 0,05$). В период развития послеродового эндометрита наблюдается существенная активация процессов липопероокисления, проявляющаяся 4,5-кратным увеличением ГПЛ и ДК ($P < 0,001$) по сравнению с периодом до родов. Параллельно происходит 2-кратное снижение общей АОА плазмы крови и активности каталазы ($P < 0,01$). Соответственно, относительно показателей здоровых женщин эти значения достоверно значимы ($P < 0,001$).

В группе женщин с ГПЭ (табл. 2) по сравнению с показателями здоровых женщин отмечается значительное нарастание активности ПОЛ: так, концентрация ГПЛ в крови повышается в 8 раз ($P < 0,001$) и более чем в 11 раз – содержание ДК ($P < 0,001$). Из данных таблицы видно, что содержание ГПЛ практически не меняется, начиная от простой гиперплазии до сложной и от неатипии до атипии ($P > 0,05$). Но вместе с тем концентрация ДК имеет тенденцию к повышению, а при сложной атипической гиперплазии становится максимальной и значимо отличается от показателей других групп женщин с гиперплазией эндометрия без атипии ($P < 0,01$). Другая картина наблюдается в значениях системы АОЗ, где чем пролиферативнее процесс в эндометрии, тем большее падение общей АОА плазмы крови и активности каталазы наблюдается ($P < 0,05$ – $P < 0,01$).

В группе женщин с аденомиозом (табл. 3) по сравнению со здоровыми женщинами отмечается 4,5-кратное увеличение содержания ГПЛ и 6-кратное – ДК ($P < 0,001$).

Таблица 1
Показатели ПОЛ и системы АОЗ в плазме крови у женщин с послеродовым эндометритом
Table 1
Indicators of lipid peroxidation and the AOD system in blood plasma in women with postpartum endometritis

Группы и периоды обследования	Стат. показатели	ГПЛ, Ед/мл	ДК, Ед/мл	АОА, %	Каталаза, мкат/л
1. Здоровые, $n=20$	M $\pm m$	0,537 0,083	0,066 0,011	25,1 0,97	22,35 1,03
2. Беременные в дородовой период (34–36 недель), $n=30$	M $\pm m$ $P2-1$	1,22 0,24 <0,05	0,242 0,061 <0,001	23,1 0,84 >0,05	20,4 0,95 >0,05
3. С послеродовым эндометритом, $n=30$	M $\pm m$ $P3-1$ $P3-2$	5,3 0,66 <0,001 <0,001	1,09 0,204 <0,001 <0,001	9,6 0,57 <0,001 <0,001	10,4 0,72 <0,01 <0,01

При этом значения АОА и каталазы не так выражены, но все же достоверно снижаются ($P < 0,05$ – $P < 0,01$).

Показатели процессов ПОЛ и системы АОЗ не обладают специфическими характеристиками для патологического состояния эндометрия, но несомненна их роль в отражении ОС в динамике изменения заболевания (тяжести и стадии). Это соответственно должно отразиться на таких статистических показателях, как чувствительность и специфичность исследуемых параметров. Анализ этих параметров (табл. 4) продемонстрировал, что при различной патологии эндометрия показатели ОС обладают высокой чувствительностью и специфичностью, но наиболее выражены показатели ДК и общей АОА плазмы крови.

Как показали данные исследования, в результате морфофункциональных изменений в эндометрии происходит активация медиаторов воспаления липидной природы в результате снижения их ограничения системой функционирования АОЗ, то

Таблица 2

Показатели ПОЛ и системы АОЗ в плазме крови у женщин с ГПЭ

Table 2

LPO and AOD system indicators in blood plasma in women with HPE

Группы обследованных женщин	Стат. показатели	ГПЛ, Ед/мл	ДК, Ед/мл	АОА, %	Каталаза, мкат/л
1. Здоровые, n=20	M ±m	0,537 0,083	0,066 0,011	25,1 0,97	22,35 1,03
2. С простой неатипичной ГЭ, n=20	M ±m P2–1	4,282 0,732 <0,001	0,739 0,182 <0,001	20,4 0,84 <0,05	18,9 1,027 >0,05
3. Со сложной неатипичной ГЭ, n=20	M ±m P3–1 P3–2	3,9 0,632 <0,001 >0,05	0,778 0,154 <0,001 >0,05	18,2 1,14 <0,05 >0,05	16,2 1,14 <0,05 >0,05
4. С простой атипичной ГЭ, n=16	M ±m P4–1 P4–2 P4–3	4,1 0,722 <0,001 >0,05 >0,05	1,101 0,164 <0,001 >0,05 >0,05	12,5 0,79 <0,01 <0,05 <0,05	12,1 0,84 <0,01 <0,05 <0,05
5. Со сложной атипичной ГЭ, n=6	M ±m P5–1 P5–2 P5–3 P5–4	4,32 0,83 <0,001 >0,05 >0,05 >0,05	1,431 0,232 <0,001 <0,01 <0,01 >0,05	8,4 0,7 <0,01 <0,01 <0,01 <0,05	11,2 1,1 <0,01 <0,05 <0,05 >0,05

Таблица 3

Показатели ПОЛ и системы АОЗ в плазме крови у женщин с аденомиозом

Table 3

LPO and the AOP system indicators in blood plasma in women with adenomyosis

Группы обследованных женщин	Стат. показатели	ГПЛ, Ед/мл	ДК, Ед/мл	АОА, %	Каталаза, мкат/л
1. Здоровые, n=20	M ±m	0,537 0,083	0,066 0,011	25,1 0,97	22,35 1,03
2. С аденомиозом, n=38	M ±m P2–1	2,713 0,371 <0,001	0,421 0,089 <0,001	16,6 0,84 <0,01	15,9 0,93 <0,05



Таблица 4

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) показателей ОС при патологии эндометрия у женщин репродуктивного возраста

Table 4

Sensitivity (Se) and specificity (Sp) of OS indicators in endometrial pathology in women of reproductive age

Показатели	Послеродовый эндометрит		ГПЭ		Аденомиоз	
	Se	Sp	Se	Sp	Se	Sp
ГПЛ	74	69	65	67	67	70
ДК	88	81	84	80	97	92
АОА	84	81	79	79	78	84
Каталаза	72	70	69	70	69	56

есть развития ОС. Следует отметить, что у женщин с послеродовым эндометритом и гнойно-воспалительным процессом в ткани эндометрия ОС развивается с выраженной прямопропорциональной зависимостью интенсификации липопереокисления и истощения системы АОЗ. А в группе с ГПЭ по мере увеличения пролиферативных процессов четко прослеживается уменьшение антиокислительных процессов.

Как известно, уровень АОА плазмы крови отражает ферментную систему АОА и преимущественно воздействует на понижение восстановления одноэлектронного кислорода, в основном связан с активностью трех ферментов – супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионредуктазы. Антиокислительная активность каталазы в клетках и биологических жидкостях сводится к замедлению биохимических реакций в процессах выработки большого количества перекиси водорода в биохимических реакциях дисмутации супероксидного аниона.

Результатом накопления перекисных продуктов являются не только изменения функционирования клеточных мембран за счет непосредственной инактивации мембраносвязанных ферментов, но и дальнейшее окисление SH-групп, даже до образования сульфонов. Преобладание процессов образования радикалов над процессами их ингибирования в основном обусловлено воспалительным процессом в эндометрии.

С позиций выраженности ОС при эндометриозе становится весьма вероятным объяснение причины механизмов распространения его очагов, а также формирования инфильтративных форм. При эндометриозе источником активации ОС являются клетки эндометрия, менструальный материал, кровь и другие компоненты. В результате активных метаболических процессов в эндометрии поддерживается высокий уровень окислительных перекисных процессов. При активации пролиферативных и гнойно-воспалительных процессов в эндометрии происходит параллельное истощение антиокислительной активности.

■ ВЫВОДЫ

1. Окислительный стресс сопровождает развитие патологического процесса в эндометрии и является одним из важных его патогенетических звеньев, что обуславливает необходимость исследования активности свободнорадикальных процессов, в частности ПОЛ, и механизмов АОЗ.

2. Развитие окислительного стресса при патологии эндометрия у женщин репродуктивного возраста обусловлено дисбалансом между активацией процессов перекисного окисления липидов и угнетением механизмов антиоксидантной защиты, что является отражением степени тяжести и стадии заболевания.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adamyan L.V. *Combined benign tumors and hyperplastic processes of the uterus (myoma, adenomyosis, endometrial hyperplasia). Draft clinical guidelines for the management of patients.* M.: Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology after V.I. Kulakov of the Ministry of Health of Russia. 2015; 92 p.
2. Adamyan L.V., Osipova A.A., Sonova M.M. The evolution of hormone therapy for endometriosis. *Reproduction problems.* 2006;3:11–16.
3. Adamyan L.V., Kalinina E.A., Kolotovkina A.V. Clinical and embryological aspects of endometriosis-associated infertility (Literature review). *Reproduction problems.* 2010;16(5):47–51. (in Russian)
4. Vetrov V.V. Syndrome of endogenous intoxication in obstetric and gynecological practice. *Efferent therapy.* 2001;8(7):5–9.
5. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrometric determination of the content of lipid hydroperoxides. *Laboratory work.* 1983;3:33–36.
6. Zhuk T.V., Yavorskaya S.D., Vostrikov V.V. Obesity, reproduction and oxidative stress. *Obesity and metabolism.* 2017;14(4):16–22. (in Russian)
7. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G. Method for the determination of catalase. *Laboratory work.* 1988;3:16–18.
8. Kupert M.A., Solodun P.V., Kupert A.F. Endometritis after childbirth (risk group, features of the clinic and diagnosis). *Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist.* 2003;3:42–46.
9. Kuznecova I.V. Role of oxidative stress and antioxidant protection in human reproduction. *Obstetrics and gynecology.* 2016;3:116–121. (in Russian)
10. Malakhova M.Ya. Endogenous intoxication as a reflection of the compensatory restructuring of metabolic processes in the body. *Efferent therapy.* 2000;4(6):3–14.
11. Spektor E.B., Ananenko A.A., Politova L.N. Determination of total antioxidant activity of blood plasma and liquor. *Laboratory case.* 1984;1:26–28. (in Russian)
12. Fletcher R., Fletcher S., Vagneiro E. *Clinical epidemiology: foundations of evidence-based medicine.* Media Sphere. 1998; 352 p.
13. Yuz'ko A.M. Preservation of reproductive health in women with gynecological pathology: practical recommendations. *Health of Ukraine.* 2016;4(24):3. (in Russian)
14. Agarwal A., Gupta S., Sekhon L. Redox considerations in reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implication. *Antioxid. Redox Signal.* 2008;10(8):1375–1403.
15. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012;10(1):49.
16. Bedaiwy M.A. Evidence-based long-term management of endometriosis: Medical therapy and treatment of infertility. *Middle East Fertility Society J.* 2011;16(3):236–239.
17. Kolesnikova L.I., Semenova N.N., Grebenkina L.A. Integral indicator of oxidative stress in human blood. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2014;157(6):715–717.
18. Lushchak V.I. Free radical, regetitive oxyden species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological interactions.* 2014;224:164–175.