

АНТИОКСИДАНТНИЙ ЗАХИСТ ОРГАНІЗМУ ПАЦІЄНТОК ІЗ ЗОВНІШНІМ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ЙОГО ПОШИРЕННЯ

Доц. Т. Л. ВЕСІЧ, проф. І. О. ТУЧКІНА, канд. мед. наук Д. Ш. ТАРАВНЕХ

Харківський національний медичний університет, Україна

Розроблено діагностичні критерії стадій зовнішнього генітального ендометріозу на підставі визначення активності ферментів антиоксидантної системи – супероксиддисмутази і каталази в сироватці крові і перитонеальній рідині. Стан антиоксидантної системи залежить від особливостей метаболізму мікроелементів, а вивчення і корекція її можливих порушень можуть мати позитивний ефект у профілактиці й лікуванні зовнішнього генітального ендометріозу.

Ключові слова: зовнішній генітальний ендометріоз, антиоксидантна система, діагностика.

Зовнішній генітальний ендометріоз (ЗГЕ) є одним із найпоширеніших проліферативних захворювань, частота якого у жінок репродуктивного віку становить від 10 до 60 % [1]. У теперішній час існує припущення, яке ґрунтується на результатах морфологічних і імунологічних досліджень, що генітальний ендометріоз (ГЕ) може мати різне походження, різні механізми формування та особливості клінічного перебігу [2]. Однак залишаються нез'ясованими роль і ступінь участі найважливіших систем організму в патогенезі ЗГЕ [3].

За даними літератури визначено, що в основі розвитку ГЕ лежать молекулярні й генетичні порушення, які є результатом клітинної відповіді на окислювальний стрес [4]. Діагноз ЗГЕ можливий лише в разі безпосередньої візуалізації вогнищ, підтвердженої результатами гістологічних досліджень [5].

Відсутність достовірних клінічних критеріїв і специфічних, високочотних маркерів захворювання, що дають змогу виявити ендометріоз на ранніх стадіях розвитку, зумовлює необхідність створення нових діагностичних критеріїв і прогностичних моделей із метою своєчасної діагностики патології, визначення стадії поширеності й локалізації [6].

Сьогодні велика увага приділяється аспектам імунної системи і місцевим перитонеальним факторам. Наявність макрофагів, злущених мезотеліоцитів із просвітленою цитоплазмою й ознаками піноцитозу свідчить про місцевий запальний процес [7]. Вважається, що запальні процеси у малому тазу відіграють істотну роль у виникненні ендометріозу [8].

Компонентами антиоксидантної системи (АОС) є ферменти – супероксиддисмутаза (СОД) і каталаза (КАТ). Деякі дослідники визначали антиоксидантний потенціал перитонеальної рідини (ПР) і виявили, що при ендометріозі відзначаються зміни активності АОС організму [9]. Причому у ПР пацієнток із легким і помірним ступенями тяжкості ЗГЕ виявлено статистично невелике під-

вищення активності СОД і різке зниження при тяжких формах захворювання [10].

Антиоксиданти – це речовини рослинного, природного та синтетичного походження, що мають здатність при хімічній взаємодії гальмувати вільнорадикальне окислення. Вони захищають клітини від зовнішніх і внутрішніх токсичних впливів. Діючи як буфер, антиоксиданти зупиняють ланцюгову реакцію, віддаючи електрон вільному радикалу. Правильна регуляція цього балансу допомагає організму зростати, виробляти енергію, боротися з інфекційним процесом і знешкоджувати хімічні й шкідливі речовини [11].

АОС тканин поділяється на:

– ферментативні антиоксиданти (СОД, КАТ, пероксидаза, глутатіонредуктаза і відновлений глутатіон);

– макромолекулярні неферментативні компоненти (білок-переносник заліза трансферин і інші білки сироватки крові, здатні зв'язувати іони заліза – церулоплазмін, гаптоглобін, гемопексин);

– низькомолекулярні компоненти (жіночі статеві гормони, тироксин, флавоноїди, стероїдні гормони, вітамінами А, Е, К, убіхінон і аскорбінова кислота) [12].

Антиоксидант СОД є ключовим ферментом, що сприяє обриву ланцюгів вільнорадикальних реакцій у клітинах аеробних організмів [13].

Дисбаланс процесів вільнорадикального окислення і механізмів антиоксидантного захисту підтверджується розвитком окисного стресу як маркера активності ендометріозу [14]. Як причини окисного стресу при ендометріозі розглядаються такі процеси: поліморфізм генів систем детоксикації, виснаження механізмів антиоксидантного захисту внаслідок гормонального дисбалансу й активності прозапальних процесів [15].

Мета нашого дослідження – розробити діагностичні критерії стадій ЗГЕ на підставі визначення активності ферментів АОС (СОД та КАТ) в сироватці крові та ПР.

Було обстежено 86 пацієнок, з яких 62 жінки мали ЗГЕ (основна група) і 24 — були без ендометріозу (контрольна група). Основна група пацієнок за ступенем поширеності ендометріозу складалася з двох підгруп: 1-ша включала 25 жінок із легким ступенем (I–II ст.) ЗГЕ, 2-га — 37 хворих із помірним і тяжким ступенями (III–IV ст.) захворювання. Всі жінки були репродуктивного віку (в середньому $29,5 \pm 0,4$ року).

Пацієнтки зі ЗГЕ і жінки контрольної групи були співставні за багатьма клінічними параметрами. Для поглибленого вивчення анамнезу у них детально зібрано скарги, дані щодо загальносоматичних захворювань, відомості про спадкову патологію, наявність обтяженого алергоанамнезу, раніше виконані лікувальні та діагностичні маніпуляції, а також оперативні втручання. Під час дослідження велика увага приділялася діагностиці стадій захворювання у жінок основної групи.

В обстежених детально вивчено характер менструальної функції (вік менархе, регулярність, тривалість і болючість менструацій, а також наявність порушень менструального циклу та методи їх корекції). Збиралася інформація про гормональну та інші види терапії, що проводилася раніше. Отримано дані про вік початку статевого життя, його регулярність, кількість статевих партнерів, шлюбів, методи контрацепції, інфекційний анамнез. Стадію ЗГЕ визначали при виконанні лапароскопії, використовуючи класифікацію Американського товариства фертильності (*r*-AFS) 1996 р. перегляду.

Усім пацієнткам було проведено стандартне гінекологічне обстеження: огляд шийки матки у дзеркалах із метою виявлення рубцевих деформацій, ерозій, ознак ендочервіциту, характеру виділень, також бімануальне дослідження матки і придатків для оцінки їх розташування, розміру, рухливості й консистенції, наявності новоутворень.

Ультразвукове дослідження органів малого тазу проводили в першу фазу менструального циклу за допомогою діагностичного приладу Toshiba SSA-580A (Японія). Лапароскопія і гістероскопія виконувалися за загальноприйнятою методикою в першу фазу менструального циклу з використанням ендоскопічного обладнання фірми Karl Storz (Німеччина). Головними завданнями оперативного лікування були: видалення всіх видимих вогнищ ендометріозу, роз'єднання злук органів малого тазу з наступним гістологічним дослідженням. Гістологічні зрізи робилися серійно, забарвлювалися гематоксиліном-еозином і пікрофуксином за ван Гізеном.

У сироватці крові та ПР у всіх жінок визначали вміст ферментів антиоксидантного захисту — КАТ і СОД.

Рівень активності СОД встановлювали за допомогою тест-систем ABfrontier (США), а КАТ — тест-систем Cloud-Clone Corp (США).

Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакета програм Office 2010, Statistica 10.01.

Для дослідження змінних, що мають неоднорідну дисперсію або розподіл, відмінний від нормального, застосовували U-критерій Манна — Уїтні й Краскелла — Уоллеса. Аналізувалися показники загальної статистики, медіани (квартиль 50 %), квартилі 75 і 25 %. Різниця між середніми значеннями параметрів вважалася статистично значущою, якщо значення *p* було меншим за 0,05 [16].

Вивчення показників антиоксидантів у ході дослідження дало такі результати. КАТ належить до ферментів клітинних оксидоредуктаз, хромопротеїдів і є первинним антиоксидантом системи захисту. Це ко-фактор залізопорфіринових комплексів [17]. У сироватці крові пацієнок із I–II ст. ЗГЕ статистично значуще підвищена активність КАТ порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,012$) (табл. 1). Збільшення цього показника становило 4 % відносно контролю. При цьому активність СОД достовірно не змінилася і залишалася на фізіологічному рівні.

Таблиця 1

Активність каталази й супероксиддисмутази у сироватці крові пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом I–II ст. і жінок контрольної групи

Показник	1-ша підгрупа	Контроль	<i>p</i>
КАТ (нг/мл)	9,8 [8,67–12,43]	9,6 [8,11–14,11]	< 0,012
СОД (пг/мл)	9781 [5372,04–13913,3]	9942 [7174,17–14602,9]	< 0,852

Примітка: у квадратних дужках — медіана і міжквартильний інтервал; *p* — статистична значущість відмінностей показників порівняно з контрольною групою. Те саме у табл. 2–4.

Оскільки КАТ належить до найбільш «швидкісних» ферментів, то для «роботи» АОС необхідна її незначна кількість, тому дефіциту цього антиоксиданту, як правило, не виникає.

Визначення ферментів у ПР у пацієнок із ЗГЕ 1-ї підгрупи показало відповідність їх значенням, характерним для жінок без ендометріозу (табл. 2).

Таблиця 2

Активність каталази й супероксиддисмутази у перитонеальній рідині пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом I–II ст. і жінок контрольної групи

Показник	1-ша підгрупа	Контроль	<i>p</i>
КАТ (нг/мл)	11,05 [9,61–15,63]	10,4 [7,51–11,55]	< 0,169
СОД (пг/мл)	11681 [3861–17788]	8601 [3848–9688]	< 0,101

При вивченні активності ферментів антиоксидантного захисту СОД і КАТ у сироватці крові і ПР пацієнок 2-ї клінічної підгрупи значущі зміни визначено для каталази в ПР (табл. 3).

Таблиця 3

Активність каталази й супероксиддисмутази у сироватці крові пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом III–IV ст. і жінок контрольної групи

Показник	2-га підгрупа	Контроль	<i>p</i>
КАТ (нг/мл)	10,98 [9,497–11,942]	9,7 [8,103–14,104]	< 0,812
СОД (пг/мл)	9162 [3835–19 746]	9942 [7174,18–14 602,8]	< 0,652

Активність КАТ у ПР пацієнок із III–IV ст. захворювання у 1,5 разу перевищує контрольні значення ($p < 0,001$). Збільшення цього показника щодо контролю становить 48 % (табл. 4).

Таблиця 4

Активність каталази й супероксиддисмутази у перитоніальній рідині пацієнок із зовнішнім генітальним ендометріозом III–IV ст. і жінок контрольної групи

Показник	2-га підгрупа	Контроль	<i>p</i>
КАТ (нг/мл)	15,25 [12,27–17,34]	10,2 [7,51–11,55]	< 0,001
СОД (пг/мл)	9941 [6801–11 698]	8601 [3849–9688]	< 0,130

Таким чином, наші дослідження показали, що у пацієнок із ЗГЕ спостерігаються різноспрямовані зміни АОС, які виявляються в підвищеній активності каталази на системному рівні при ЗГЕ I–II ст. і місцевому – при ЗГЕ III–IV ст. Водночас активність СОД при всіх стадіях захворювання як у сироватці крові, так і у ПР залишається на рівні контрольних значень, характерних для жінок без ендометріозу. Так, вміст каталази в сироватці крові пацієнок зі ЗГЕ I–II ст. був підвищений до 9,8 [8,67–12,43] нг/мл, тоді як у жінок контрольної групи – 9,6 [8,11–14,11] нг/мл, відмінність достовірна ($p < 0,012$). Цей показник відображає стан ферментативної активності найважливішого антиоксидантного ензиму на системному рівні, що можна розцінювати як компенсаторну реакцію організму жінки. При III–IV ст. захворювання достовірних відмінностей із контролем в активності каталази не виявлено – 10,98 [9,497–11,942] нг/мл ($p < 0,812$).

Активність СОД при всіх стадіях ЗГЕ у сироватці крові пацієнок не мала достовірних відмінностей від контролю. Активність СОД у 1-й підгрупі становила 9781 [5372,04–13 913,3] пг/мл, у 2-й – 9162 [3835–19 746] пг/мл, у контролі – 9942 [7174,17–14 602, 9] пг/мл ($p < 0,812$ і $p < 0,652$ відповідно).

При цьому в ПР рівні СОД при ЗГЕ за стадіями від контролю достовірно не відрізнялися ($p < 0,101$ і $p < 0,130$ відповідно). Достовірну відмінність від контролю нами виявлено при дослідженні активності КАТ у ПР при III–IV ст. захворювання: 15,25 [12,27–17,34] проти 10,2 [7,52–11,55] ($p < 0,001$). Таким чином, відзначаються різноспрямовані зміни активності ферментів АОС. Висока активність КАТ у сироватці крові й ПР забезпечує нейтралізацію в цих умовах перекисом водню (H_2O_2) і збереженням нормальної активності СОД.

У 32 % жінок з ендометріозом ці параметри значно перевищували фізіологічну норму, що, можливо, зумовлено включенням компенсаторних механізмів. У решти пацієнок ці показники відповідали нормативним значенням. На думку А. В. Волкової та ін. [18], виявлену зміну АОС захисту при ендометріозі можна пояснити індивідуальними гомеостатичними та імунними особливостями організму жінок.

Нами встановлено, що при активності КАТ менш 8,1 (нг/мл) із високою ймовірністю діагностується ЗГЕ III ст., а при значеннях активності КАТ в інтервалі від 8,1 до 11,675 (нг/мл) – III–IV ст.

Аналізуючи отримані результати, необхідно відзначити важливість виявлених змін у продукції клітинних біорегуляторів. Так, при I–II ст. ЗГЕ у ПР визначається підвищення активності антиоксидантного фермента КАТ і відсутність цього у СОД.

За результатами роботи можна дійти таких висновків. При ЗГЕ I–II ст. у жінок як на системному, так і місцевому рівні (ПР) спостерігається підвищення активності антиоксидантного фермента КАТ. Як у сироватці крові пацієнок при III ст., так і в ПР у жінок з III–IV ст. ЗГЕ дає підстави вважати наявність компенсаторних можливостей організму жінки.

У пацієнок із ЗГЕ особливостями АОС порівняно з жінками групи контролю є збільшення активності КАТ у сироватці крові при I–II ст., а в ПР – при III–IV ст. захворювання. Активність СОД як у сироватці крові, так і в ПР відповідає контрольним значенням. Стан АОС залежить від особливостей метаболізму мікроелементів, а вивчення й корекція можливих порушень можуть мати позитивний ефект у профілактиці та лікуванні ЗГЕ.

Список літератури

1. Ендометріоз: досягнення та питання в світових дослідженнях / С. В. Хміль, І. Я. Підгайна, І. І. Кулик, Н. Д. Коблош // Вісн. соціальної гігієни

- та організації охорони здоров'я України. 2019. № 4 (82). С. 85–93. doi: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.4.10953>

2. *Медведев М. В., Покровенко Д. А.* Сучасний погляд на етіологію, патогенез та можливості діагностики зовнішнього генітального ендометріозу (огляд літератури) // *Медичні перспективи*. 2019. Т. 24, № 1. С. 21–30.
3. *Гончаренко Г. Ю.* Клініко-морфологічний аналіз генітального ендометріозу // *Досягнення біології та медицини*. 2016. № 1 (27). С. 57–60.
4. *Марченко Л. А., Ильина Л. М.* Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы) // *Проблемы репродукции*. 2011. С. 20–25.
5. *Гудков Г. В., Ханферян Р. А.* Активность перитонеальных фагоцитов и перекисное окисление липидов в перитонеальной жидкости у больных наружным генитальным эндометриозом // *Вестн. муниципального здравоохранения*. 2009. № 3 (1).
6. *Ермолова Н. В.* Патогенетическая роль эндотелиальных факторов и половых гормонов в формировании наружного генитального эндометриоза // *Российский вестн. акушера-гинеколога*. 2008. № 3. С. 29–32.
7. *Постоленко В. Ю.* Гормонально-імунологічні особливості ендометріозу матки у жінок з патологією щитоподібної залози та безпліддям // *Український журн. медицини, біології та спорту*. 2018. № 5 (14). С. 154–161.
8. Анализ экспрессии генов в моноцитах периферической крови при эндометриозе: выявленные изменения при негинекологических хронических воспалительных заболеваниях / Д. Дасентелини и др. // *Hum. Reprod*. 2011. Vol. 26, № 11. P. 3109–3117.
9. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review / C. M. Becker, W. T. Gattrell, K. Gude, S. S. Singh // *Fertility and Sterility*. 2017. Vol. 108, № 1. P. 125–136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.004>
10. Медико-социальные аспекты эндометриоза / М. М. Сонова и др. // *Проблемы репродукции: материалы V Междунар. конгр. по репродуктивной медицине*. 2011. Спец. выпуск. С. 153–154.
11. New developments in the medical treatment of endometriosis / M. A. Bedaiwy, S. Alfaraj, P. Yong, R. Casper // *Fertility and Sterility*. 2017. Vol. 107, № 3. P. 555–565. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.025>
12. Гормональний статус хворих із зовнішнім генітальним ендометріозом у поєднанні з гіпотиреозом / Б. М. Лисенко та ін. // *Клінічна та профілактична медицина*. 2019. Т. 2, № 8. С. 58–62.
13. Ретроспективний аналіз репродуктивної функції жінок з генітальним ендометріозом та патологією щитоподібної залози / В. Ю. Постоленко, Д. Є. Барковський, Н. М. Пасієшвілі, В. В. Лазуренко // *Вісн. морської медицини*. 2018. № 1 (79). С. 17–22.
14. *Tanbo T., Fedorcsak P.* Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017. Vol. 96. P. 659–667. doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>
15. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age / N. Y. Gorban, T. D. Zadorozhna, I. B. Vovk, I. V. Zhulkevych // *Вісн. наукових досліджень*. 2019. № 2. С. 47–52. doi: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.2.10267>
16. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. М., 2003. 306 с.
17. *Качалина Т. С., Семериков М. В., Стронгина Л. П.* Современные представления о патогенезе наружного генитального эндометриоза // *Современные технологии в медицине*. 2011. № 1. С. 117–122.
18. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у женщин с бесплодием, обусловленным наружным генитальным эндометриозом или хроническим сальпингитом / А. В. Волкова и др. // *Проблемы репродукции: матер. V Междунар. конгр. по репродуктивной медицине*. 2011. Спец. вып. С. 98–99.

АНТИОКСИДАНТНА ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА ПАЦИЕНТОК С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ЕГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ

Т. Л. ВЕСИЧ, И. А. ТУЧКИНА, Д. Ш. ТАРАВНЕХ

Разработаны диагностические критерии стадий наружного генитального эндометриоза на основании определения активности ферментов антиоксидантной системы — супероксиддисмутазы и каталазы в сыворотке крови и перитонеальной жидкости. Состояние антиоксидантной системы зависит от особенностей метаболизма микроэлементов, а изучение и коррекция ее возможных нарушений могут иметь положительный эффект в профилактике и лечении наружного генитального эндометриоза.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, антиоксидантная система, диагностика.

ANTIOXIDANT PROTECTION OF PATIENTS WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS DEPENDING ON ITS SPREAD DEGREE

T. L. VIESICH, I. O. TUCHKINA, D. Sh. TARAWNEH

Diagnostic criteria for the stages of external genital endometriosis have been developed on the basis of determining the activity of antioxidant system enzymes, namely superoxide dismutase and catalase in blood serum and peritoneal fluid. The antioxidant system state depends on the peculiarities of micronutrient metabolism, as well as the study and correction of its possible disorders can positively affect preventing and treating the external genital endometriosis.

Key words: external genital endometriosis, antioxidant system, diagnostics.

Надійшла 10.06.2021