

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И. К. АХУНБАЕВА
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. Б. Н. ЕЛЬЦИНА
УНПК МЕЖДУНАРОДНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ КЫРГЫЗСТАНА**

Диссертационный совет Д 14.18.585

На правах рукописи
УДК 618.14-002(043.3)

СУЛАЙМАНОВА СОНУНБУ ШАМШИЕВНА

**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.03.03 – патологическая физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек – 2020

Работа выполнена в иммуно-ферментной лаборатории Кыргызского Научного Центра репродукции человека.

Научный руководитель: **Атыканов Арыстанбек Орозалыевич**
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, руководитель научно-аналитического отдела Международной Высшей школы медицины

Официальные оппоненты: **Куттубаев Омурбек Ташибекович**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии, генетики и паразитологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева

Калматов Романбек Калматович
доктор медицинских наук, исполняющий обязанности профессора кафедры патологии, базисной и клинической фармакологии Международного медицинского факультета Ошского государственного университета

Ведущая (оппонирующая) организация: Казахский национальный университет им. аль-Фараби, кафедра фундаментальных наук (050040, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 71).

Защита диссертации состоится 23 декабря 2020г. в 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д.14.18.585 по защите диссертации на соискание ученой степени (доктора) кандидата медицинских наук при Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, Кыргызско-Российском Славянском Университете им. Б. Н. Ельцина и УНПК Международном университете Кыргызстана по адресу: 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92, в конференц-зале, идентификационный код онлайн трансляции защиты диссертации в zoom-webinar 872-990-8745, код доступа: kgma2020.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б. Н. Ельцина (720000, г. Бишкек, ул. Киевская, 44), УНПК Международном университете Кыргызстана (710001, г. Бишкек, проспект Чуй, 225) и на сайте <http://kgma.kg>.

Автореферат разослан 23 ноября 2020 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

А. Б. Сайдылдаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Эндометриоз является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. Частота заболеваний у женщин репродуктивного возраста варьирует в достаточно широких пределах и составляет по данным разных авторов от 7 до 50 %, причем в последние годы отмечается неуклонный рост данной патологии [Баскаков В. П., 2002; Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н., 2006; Адамян Л. В., Сонова М. М., Тихонова Е. Р. и др., 2011; Логинова О. Н., Сонова М. М., 2011; Ballweg M. L., 2003; Bellells P., Podgaec S., Abrao M. S., 2011]. Несмотря на значительное число исследований, посвященных диагностике и терапии эндометриоза, многие патогенетические аспекты этой проблемы остаются открытыми, а почти у более 50% больных, получавших различное лечение, отмечается рецидив и дальнейшее прогрессирование заболевания [Кузмичев Л. Н. и др., 2001; Гаспарян С. А., 2002; Адамян Л. В., Осипова А. А., Сонова М. М., 2006; Кира Е. Ф., Цвелев Ю. В., 2008; Bedaiwy M. A., 2011; Champaneria R., Dariels J. P., Raza A. et al., 2012].

В диагностике эндометриоза традиционным является использование ультразвуковых методов, но информативность эхографических и доплерометрических показателей для определения морфофункциональной активности эндометриоидных гетеротопий составляет в среднем 54 % [Адамян Л. В., Гаспарян С. А., 2002; Максимова Ю. В., 2010; Колотовкина А. В., Калинина Е. А., Коган Е. А., 2012; Gudce L. N., 2010; Leyland N., Casper R., Laberge P. et al., 2010;].

Для оценки этиопатогенетических механизмов эндометриоза существующие методы диагностики уже недостаточны. С этих позиций представляется актуальным и перспективным исследование медиаторов воспаления различной природы (свободно-радикального окисления липидов, цитокинов) и состояния антиоксидантной защиты [Абрамченко В. В., 2001; Liu R., Luo L., Zhao H., 2005].

Продукты свободно-радикального окисления в физиологических условиях выполняют важную регуляторную роль в окислительном превращении эндогенных субстратов (стероидные гормоны, холестерин, жирные кислоты), в окислительном разрушении ксенобиотиков, в защитной функции от микробов, в деструкции собственных поврежденных или ставшими аномальных клеток, в биохимических реакциях, регулирующих клеточный рост, пролиферацию, дифференцировку, ангиогенез, эмбриогенез и др. [Коган А. Х., Грачев С. В., Елисеева С. В., 2006; Меньшикова Е. Б. и др., 2006].

Однако исследования последних лет показали, что свободные радикалы, цитокины, при избыточном образовании могут играть большую роль в возникновении различных патологических состояний, в том числе и в возникновении эндометриоза [Цвелев Ю. В., Пазычев А. А., 1998; Посисеева Л. В., Назарова А. О., Назаров С. Б., 1999; Райс Р. Х., Гуляева Л. Ф., 2003; Kao S. H., Huang H. C., Hsieh R. H. et al., 2005].

Окислительный стресс является проявлением нарушения баланса между продукцией свободных радикалов и системой их обезвреживания. При значительной активации свободно-радикального окисления они выступают как мутагенный и канцерогенный фактор, как медиаторы воспаления, инфекции, иммунных нарушений, опухолевого роста и многих других патологических процессов. Эти процессы, создавая и поддерживая окислительный стресс, обеспечивают условия для воспалительного процесса тазовой брюшины, имеющий место при эндометриозе [Саприн А. Н., Калинина Е. В., 1999; Худолей В. В., 1999; Dong M., Shi Y., Cheng Q. et al., 2001; Jackson L. W., Schisterman E. F., Dey-Rao R. et al., 2005].

Активация полиморфоядерных лейкоцитов и макрофагов приводит не только к повышенной продукции перекисных липидных радикалов, но и большого количества цитокинов и других иммунных медиаторов. Активация макрофагов с генерацией окислительного стресса, способствуют как эритроциты, так и эндометриальные клетки в менструальной крови. Существует гипотеза, согласно которой усиление роста гетеротопического эндометрия при эндометриозе может быть обусловлено увеличением продуктов перекисной окисления липидов в перитонеальной жидкости и дериватов цитокинов. Видимо, при эндометриозе создаются условия для атаки мезотелия свободными радикалами. В результате того, что самоочищающаяся система не успевает утилизировать “менструальный материал”, и можно предположить, что происходит срыв антиоксидантных механизмов защиты с развитием окислительного стресса [Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н., 2006; Khoffman O., Lessey V. A., 2002].

Таким образом, оксидативный стресс может различными путями нарушать биологию клетки и вносить существенный вклад в гистогенез генитального эндометриоза, но многие механизмы этого влияния остаются далеко не изученными, а имеющиеся данные единичны и довольно противоречивы. В связи с этим необходимы дополнительные исследования, позволяющие расширить механизмы развития эндометриоза, которые позволяют обобщить и оценить эффективность терапии, что и определило необходимость настоящих исследований.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными научными учреждениями. Тема диссертационной работы является инициативной.

Цель исследования: изучить клинико-патогенетические механизмы развития окислительного стресса при генитальном эндометриозе у женщин репродуктивного возраста и оценить эффективность лечения.

Задачи исследования:

1. Определить клинические, гормональные аспекты течения генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста.

2. Определить роль окислительного стресса в патогенезе развития генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста по результатам состояния процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты в крови.

3. Определить состояние активности цитокиновой системы при развитии окислительного стресса у женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом.

4. Дать клинико-патогенетическую оценку эффективности лечения окислительного стресса при генитальном эндометриозе у женщин репродуктивного возраста.

Научная новизна полученных результатов:

1. Получены новые данные участия окислительного стресса в патогенетических аспектах генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста, характеризующиеся недостаточным ограничением свободно-радикальных перекисных процессов системой ферментной антиоксидантной защиты.

2. Определено, что развитие окислительного стресса при генитальном эндометриозе у женщин репродуктивного возраста сопровождается нарушением баланса между про- и противовоспалительными цитокинами с преобладанием активности провоспалительных цитокинов.

3. Установлено, что оценка генитального эндометриоза по показателям окислительного стресса отражает распространенность и стадию развития эндометриозных очагов у женщин репродуктивного возраста.

4. Получены новые данные клинико-патогенетической оценки эффективности проводимой терапии генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста по показателям клинического успеха лечения и окислительного стресса.

Практическая значимость полученных результатов. Для практического здравоохранения предложены критерии оценки генитального эндометриоза на

основе изучения состояния окислительного стресса. Дана оценка сдвигов метаболических нарушений на клеточном уровне, на основании чего предложена оценка степени тяжести и прогноза течения генитального эндометриоза у женщин и определения эффективности различных методов лечения.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

Состояние медиаторов воспаления, системы антиоксидантной защиты является отражением клинической симптоматики генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста.

Генитальный эндометриоз в зависимости от стадии процесса у женщин репродуктивного возраста сопровождается ростом процессов радикалообразования, активацией цитокиновой системы на фоне снижения системы антиоксидантной защиты и развития окислительного стресса.

Оксидативный стресс является оценкой степени метаболической дезадаптации и является дополнительным критерием генитального эндометриоза, эффективности проводимой терапии и исходов заболевания у женщин репродуктивного возраста.

Личный вклад соискателя. Весь базовый материал исследования собран, обработан и проанализирован лично исполнителем работы, в результате чего сформулированы основные выводы и практические рекомендации.

Апробация результатов диссертации. Результаты исследований доложены: на заседании Ученого Совета Кыргызского Научного Центра репродукции человека (Бишкек, 2015); на заседании экспертного Совета Центрально-Азиатского филиала Международной Академии Наук (Бишкек, 2015).

Внедрение результатов исследований. Определение показателей оксидативного стресса внедрены в практику работы Кыргызского Научного Центра репродукции человека в качестве диагностических критериев эндометриоза и нарушения репродуктивной функции у женщин.

Результаты исследования внедрены в практику учебного и лекционного процесса кафедры педиатрии, акушерства и гинекологии Международной Высшей школы медицины УНПК МУК в раздел “Бесплодие”, “Эндометриоз”.

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам диссертации опубликовано 5 научных статей в рецензируемых изданиях 2 из них зарубежных.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 102 страницах компьютерного набора на русском языке. Работа состоит из введения, 2 подглав обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3 подглав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Диссертация иллюстрирована

16 таблицами и 5 рисунками. Библиография включает 167 источников, из которых 48 работ авторов стран СНГ и 119 дальнего зарубежья.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации излагается актуальность работы, указаны цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1. Обзор литературы раскрываются современные аспекты этиологии, диагностики, патогенеза и лечения генитального эндометриоза (ГЭ) у женщин репродуктивного возраста. Раскрываются патофизиологические механизмы окислительного стресса при патологических состояниях в организме человека при генитальном эндометриозе у женщин.

В главе 2. Представлены материал и методы исследования.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской декларации (WMA, 1964) и «Декларации о политике в области обеспечения прав пациентов в Европе» (WHO/EURO, 1994).

Объект исследования. Для реализации поставленных задач обследовано 140 женщин репродуктивного возраста, которые были разделены на контрольные и клинические группы (рис. 1).

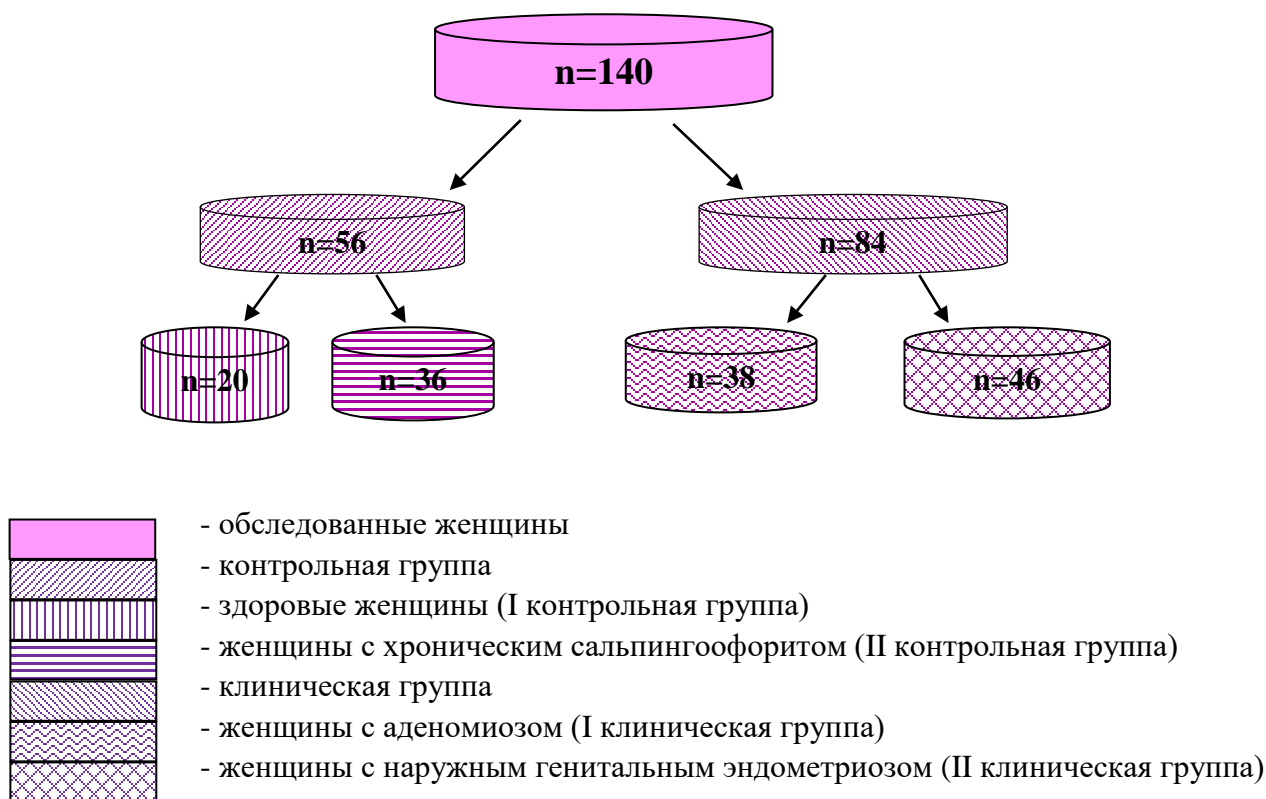


Рис. 1. Распределение женщин по группам.

Контрольную группу составили 20 здоровых женщин репродуктивного возраста (I контрольная группа) и 36 женщин репродуктивного возраста с хроническим сальпингоофоритом (II контрольная группа). Клинические группы состояли из 84 женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом, из которых: 38 женщин с аденомиозом (I клиническая группа); 46 женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) (II клиническая группа).

Предмет исследования: разработка патогенетических основ окислительного стресса при генитальном эндометриозе у женщин репродуктивного возраста.

Методы исследования включали:

1. Клинические данные.
2. Унифицированные гематологические и биохимические исследования крови.
3. Ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ).
4. Гистероскопия.
5. Лапароскопия органов малого таза.
6. Определение в крови опухолевых маркеров (канцерный антиген СА-125, раково-эмбриональный антиген СЕА) методом иммуноферментного анализа.

Специальные методы исследования включали:

1. Определение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови спектрофотометрическим методом.
2. Определение общей антиокислительной активности (АОА) плазмы крови биохимическим методом.
3. Определение активности каталазы в плазме крови спектрофотометрическим методом.
4. Определение содержания среднемолекулярных пептидов (СМП) в плазме крови спектрофотометрическим методом.
5. Определение содержания в плазме крови цитокинов (интерлейкинов: ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6) методом иммуноферментного анализа.

Материал обработан методом вариационной статистики на персональном компьютере в электронных таблицах Microsoft Office Excel с использованием пакета статистической программы «Statistik-6.0». 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 использована специализированная методика Р. Флетчера (1998).

Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение.

3.1. Клинико-гормональные аспекты течения генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста. Посвящена исследованию клинической картины течения генитального эндометриоза и

влияния его на репродуктивную функцию. В основную клиническую группу вошли 84 женщины, которые были госпитализированы в клинику при обострении заболевания. Обследование пациенток показало, что у женщин I клинической группы (с аденомиозом) в основном отмечалась первая и вторая стадии аденомиоза (76,8%), в 15,8% патологический процесс распространялся на все слои мышечной ткани до серозного слоя матки. В 7,3% случаев помимо матки вовлекалась париетальная брюшина малого таза (III-IV стадия). Среди женщин II клинической группы (НГЭ) эндометриодные кисты находились в I и II стадии (65,2%), у 16,7% отмечена III стадия с наличием кист размером $5,11 \pm 1,2$ см. У 16 женщин наблюдался эндометриоз ретроцервикальной области, при этом диагностирована I и II стадия (93,7%), а в 6,2% - III стадия заболевания.

Наиболее выраженным клиническим признаком эндометриоза у женщин является присутствие болей в период всего менструального цикла. Незначительные боли внизу живота, пояснице отмечались на протяжении всего менструального цикла, с резким усилением накануне и во время менструации. Жалобы на диспареунию предъявляли в 3,1% случаев, а бесплодием страдали 40% женщин, причем первичное бесплодие составляло 45,4% случаев. Но бесплодие могло развиваться и от сопутствующих эндометриозу заболеваний, в частности, дисгормональных нарушений, изменением иммунитета, гиперпластических процессов в эндометрии, которые сопровождают зачастую основное заболевание.

Диагностика эндометриоза методом УЗИ, гистероскопии в большинстве случаев позволяет установить наличие заболевания, а применение лапароскопии практически в 100% случаев подтверждает диагноз ГЭ. В трудно диагностируемых случаях диагноз эндометриоза подтверждается на основании гистологического исследования полученного биоптата или удаленных эндометриодных очагов.

Таким образом, несмотря на наличие довольно четкой клинической симптоматики эндометриоза, женщины клинической группы отличаются друг от друга стадией и глубиной поражения матки и придатков, что, несомненно, требует дополнительных диагностических мероприятий, а в дальнейшем и тактики. Также необходимо отметить, что при развернутой клинической картине заболевания качество жизни пациенток существенно снижается, репродуктивная функция становится нарушенной, что не дает в полной мере осуществить женщине свой репродуктивный потенциал.

В гормональном статусе у женщин с ГЭ отмечается довольно типичная картина, характерная для этой категории пациентов, т.е. сочетание наличия эндометриодных очагов и пролиферативных процессов в эндометрии. Основным условием недостаточности стероидных гормонов – антагонистов

эстрогенов, является главным образом дефицит прогестерона. Его содержание в I клинической группе составляет $27,5 \pm 3,7$ нмоль/л, во II клинической группе $21,2 \pm 2,91$ ($P < 0,01$), тогда как в I контрольной группе его концентрация в плазме крови составляет $41,14 \pm 4,1$ нмоль/л. Если продукция лютеинизирующего гормона - гипофизом остается без изменений ($P > 0,05$), то выработка фолликулостимулирующего гормона – повышенной, и составляет в плазме крови в клинических группах – $8,7 \pm 0,88$ и $10,2 \pm 1,01$ мМЕ/л соответственно. Это способствует выработке большего количества фолликулов. Изменения гормонального статуса с большой вероятностью связаны с активностью модуляторов действия эстрогенов, в качестве которых могут выступать другие гормоны, факторы роста, липидные медиаторы воспаления, цитокиновая система, биогенные амины и др. Повышенная выработка в крови некоторых онкомаркеров у женщин с ГЭ, в частности – СА-125, концентрация которого составляет в I и II клинических группах $26,3 \pm 2,7$ и $21,2 \pm 2,91$ Ед/мл соответственно ($P < 0,001$), а также СЕА, уровень которого составляет $3,31 \pm 0,42$ и $4,5 \pm 0,52$ Ед/мл соответственно ($P < 0,01$), также является характерным диагностическим признаком заболевания.

3.2. Характеристика окислительного стресса при генитальном эндометриозе у женщин репродуктивного возраста состоит из 2 разделов.

В разделе 3.2.1. дана оценка процессов ПОЛ и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) при ГЭ у женщин, составляющие основу окислительного стресса (ОС). Из представленных на рисунке 2 данных видно, что у женщин с хроническим сальпингоофоритом в стадии ремиссии заболевания (II контрольная группа) по сравнению с показателями здоровых женщин (I контрольная группа) отмечается увеличение содержания диенкетонов (ДК) ($P < 0,01$), а остальные показатели не имеют достоверных изменений ($P > 0,05$). В клинических группах женщин в показателях процессов ПОЛ прослеживается значительная интенсификация относительно контрольных значений, которая проявляется в повышении нейтральных липидов (НЛ), гидроперекисей липидов (ГПЛ), ДК и окислительного индекса (ОИ) ($P < 0,01$ – $P < 0,001$).

Одновременно с процессами активации ПОЛ происходит изменение функционирования системы АОЗ, действие которых опосредуется клеточными механизмами воспалительных реакций (рис. 3). Если в контрольных группах показатели АОЗ в плазме крови не имеют значимых изменений ($P > 0,05$), то в клинических группах значение АОА, каталазы достоверно снижаются ($P < 0,001$ – $P < 0,05$), а СМП повышается ($P < 0,05$) относительно контрольных значений. При этом изменения функции АОЗ в клинических группах не имеют достоверных изменений.

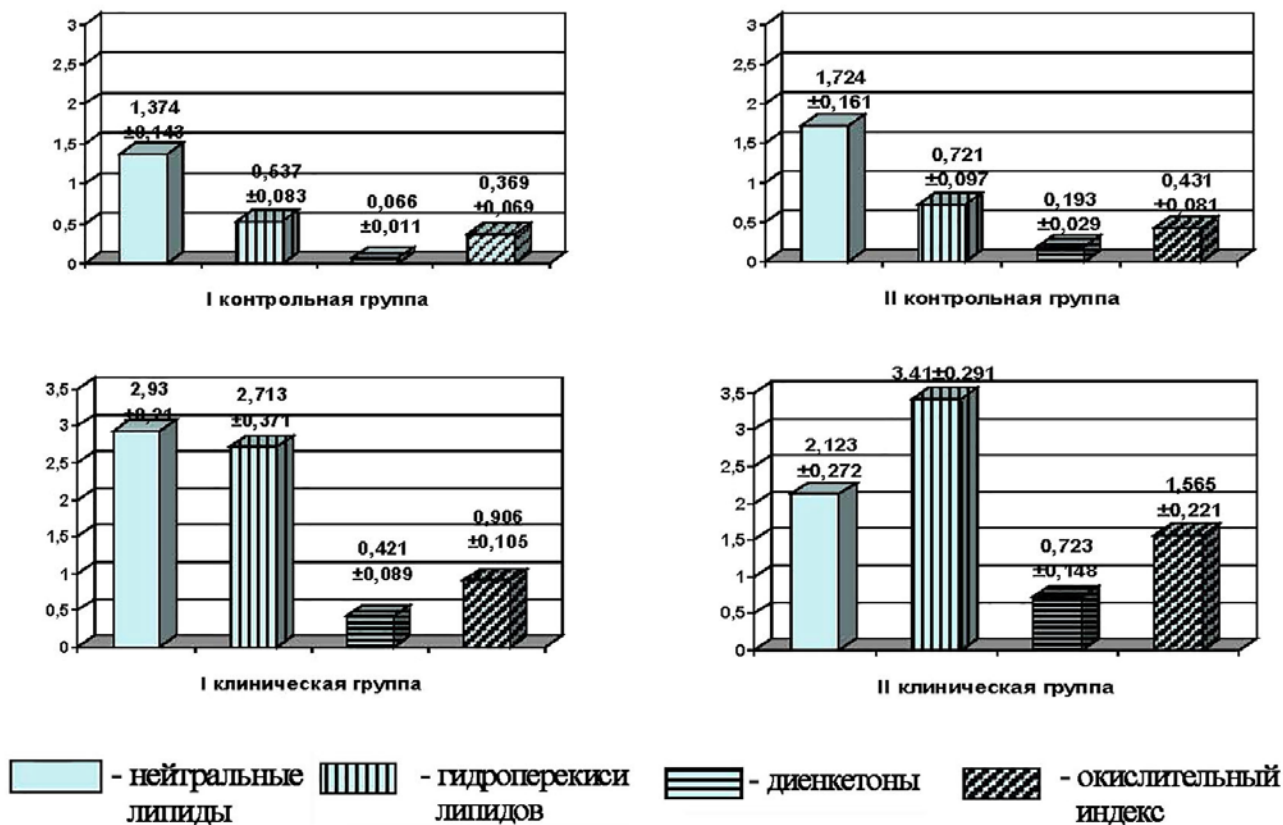


Рис. 2. Показатели ПОЛ в плазме крови у обследуемых женщин.

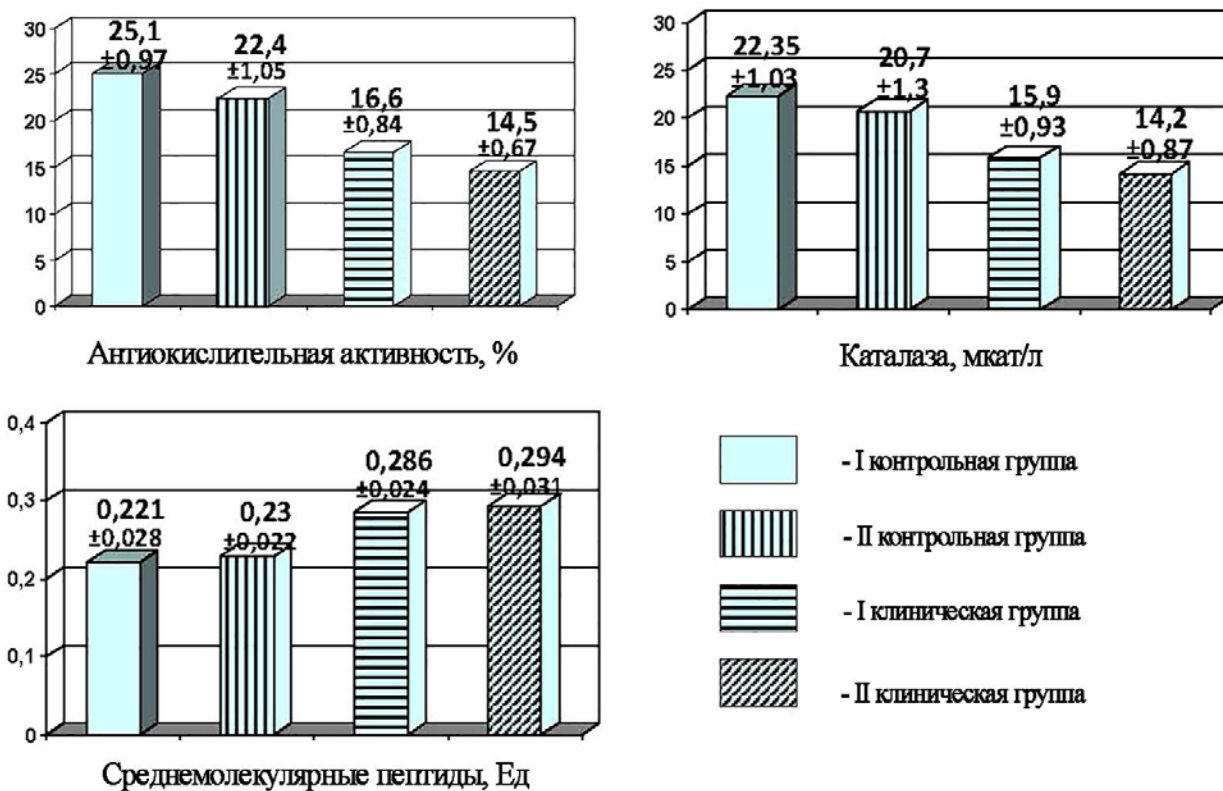


Рис. 3. Показатели системы АОЗ в плазме крови у женщин с ГЭ.

В зависимости от стадии заболевания в группе женщин с аденомиозом в показателях ПОЛ и АОЗ значимых изменений не выявлено ($P > 0,05$). В группе женщин с эндометриоидными кистами яичников при II и III стадии кистозных изменений, по сравнению с I стадией, в процессах ПОЛ наблюдается достоверное повышение концентрации ГПЛ, ДК и ОИ ($P < 0,05$). А со стороны системы АОЗ снижение общей АОА плазмы крови и активности каталазы ($P < 0,05$).

В результате морфофункциональных изменений в органах и тканях при ГЭ происходит активация медиаторов воспаления липидной природы в результате снижения их ограничения системой функционирования АОЗ, т.е. развитием окислительного стресса. Это может быть связано с тем, что в эндометриоидных очагах и прилегающих к ним очагах в воспалительный процесс вовлекается брюшина, которая при длительно прогрессирующем эндометриозе приводит к развитию тканевой гипоксии, микроциркуляторным изменениям в органах малого таза, иммунопатологическим реакциям с участием клеточных механизмов воспаления. При ГЭ источником активации ОС являются клетки эндометрия, менструальный материал, кровь и другие компоненты, которые сопровождают прогрессирующую ретроградную менструацию.

В результате активных метаболических процессов в эндометриоидных очагах поддерживается высокий уровень окислительных перекисных процессов, который преимущественно протекает в основном структурном компоненте клеточных мембран, во фракции фосфолипидов, из-за наличия в них ненасыщенных жирных кислот. Это в дальнейшем приводит к повышению проницаемости клеточных мембран, изменению активного транспорта различных ионов, модификации рецепторов белков, переносящих ионы и молекулы, а также активность мембраносвязанных ферментов и ионные насосы. В результате окислительные процессы протекают по цепному механизму, а именно, инициация реакции, их дальнейшее продолжение и разветвление, и обрыва цепных реакций. Как показали наши данные, при развитии генитального эндометриоза больше образуются конечные продукты ПОЛ – диенкетоны. Ограничение повышенной перекисидации липидов происходит при взаимодействии с системой антиоксидантов. Но в результате этого взаимодействия происходит снижение, а в последующем и истощение защитно-компенсаторных механизмов со стороны активности системы АОЗ, что наглядно видно из данных общей АОА плазмы крови и активности ключевого элемента ферментной АОЗ – каталазы. Меньшее снижение антиоксидантной системы, нежели интенсивность перекисидации липидов, свидетельствует о мобилизации компенсаторных возможностей по времени при развитии эндометриоза.

Следует отметить, что уровень общей АОА плазмы крови отражает преимущественно ферментную систему антиокислительной активности и которое соответственно направлено на снижение одноэлектронного восстановления кислорода, а сама ферментативная система представлена и преимущественно обусловлена состоянием активности трех ферментов: супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионредуктазы. В частности, повышенная активность антиоксидантного фермента – каталазы, приводит в организме человека к замедлению и торможению биохимических реакций, в результате которого уменьшается выработка в больших количествах перекиси водорода, образующиеся в свою очередь в результате химических реакций дисмутации супероксидного аниона и в меньших количествах при аэробном окислении восстановленных флавопротеидов. Повышенная концентрация СМП в плазме крови, с одной стороны, характеризует повышенный уровень эндогенной интоксикации, обусловленной распространением и глубиной эндометриозных очагов, а с другой, активацию перекисидации липидов по аскорбат-зависимому механизму направления. Этот путь липоперекисления в тканях организма весьма чувствителен к воздействию различных ингибиторов окислительных реакций и поэтому, соответственно является в большей степени лабильным в регуляторных процессах, а следовательно, существенно в меньшей степени влияющим на ферментативную активность митохондриального окисления.

Известно, что процессы перекисидации липидов являются неспецифической реакцией, реагирующей на любое патологическое состояние и воздействие. Поэтому можно с большой вероятностью сказать, что повышенный уровень липоперекисления будет прослеживаться при различных патологических процессах в органах малого таза, в том числе генитальном эндометриозе. Тем не менее, определение интенсивности перекисных процессов и состояния системы АОЗ будет говорить о степени распространения патологического процесса на уровне органа, системы и организма в целом, характеризовать патофизиологические аспекты заболевания, эффективность терапевтических мероприятий и прогностические варианты течения эндометриоза.

Возможности системы АОЗ при ГЭ недостаточны, чтобы ограничить окислительные процессы при длительной ее выраженности. Все это создает дополнительные условия для поддержания ОС из-за нарушения регуляции свободно-радикального окисления липидов системой АОЗ и положительной обратной связью функционирования патологического цикла между окислительным фосфорилированием и степенью активности ПОЛ. Видимо, при ГЭ длительные менструальные циклы с коротким интервалом создают дополнительные условия для воздействия перекисных радикалов на ткани матки, придатков, брюшины и сопряженных органов и тканей, при этом

иммунная система женщин до конца не способна очистить «менструальный материал», что и приводит к развитию ОС.

В разделе 3.2.2. «Состояние активности цитокиновой системы при развитии окислительного стресса у женщин репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом» дана оценка участия цитокиновой системы в пролиферативных процессах половых органов и при развитии ОС. Активация цитокиновой системы может привести не только к изменению процессов иммунопоэза, но и повлиять на процессы запрограммированной гибели клеток – апоптоза. С этих позиций активность цитокинов (интерлейкинов) можно рассматривать как важный компонент патогенеза и механизмов развития ОС при эндометриозе.

Из данных рисунка 4 видно, что у женщин II контрольной группы по сравнению с I отмечается увеличение в плазме крови ИЛ-1 β ($P < 0,05$). В клинических группах происходят более выраженные изменения в концентрации ИЛ. В группе женщин с аденомиозом отмечается увеличение содержания провоспалительных ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($P < 0,05$ – $P < 0,01$), а содержание противовоспалительного ИЛ-4 снижается ($P < 0,05$) по сравнению с контрольными значениями. В группе женщин с НГЭ наблюдается такая же тенденция в показателях ИЛ, что и в группе с аденомиозом. Наибольшие изменения происходят в содержании ИЛ-6, который превышает показатель у здоровых женщин в 8 раз, а при НГЭ – в 13 раз.

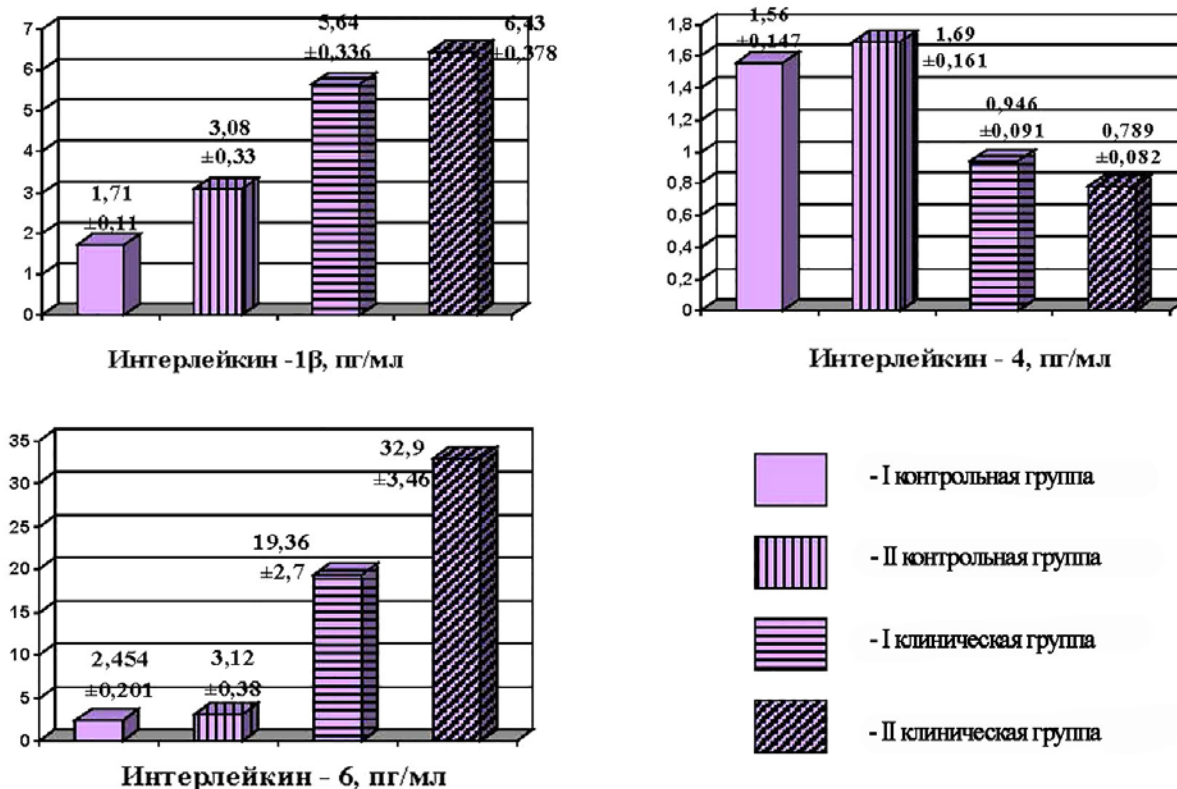


Рис. 4. Показатели цитокинов в плазме крови у женщин с ГЭ.

В зависимости от стадии заболевания у женщин I клинической группы отмечается значимое повышение концентрации в крови ИЛ-1 β при II-IV стадии (7,32 \pm 0,625 – 8,8 \pm 2,1 пг/мл) и ИЛ-6 (19,8 \pm 1,64 – 23,4 \pm 3,36 пг/мл), по сравнению с показателями при I стадии (ИЛ-1 β – 3,97 \pm 0,285 пг/мл; ИЛ-6 – 14,2 \pm 1,11 пг/мл) (P<0,05). У женщин II клинической группы также отмечается значимое повышение концентрации ИЛ-1 β при II-III стадии процесса (7,1 \pm 0,467 – 7,7 \pm 0,631 пг/мл) и ИЛ-6 (36,5 \pm 3,91 – 40,2 \pm 6,25 пг/мл), по сравнению с показателем I стадии (ИЛ-1 β – 5,2 \pm 0,401 пг/мл; ИЛ-6 – 26,4 \pm 2,31 пг/мл) (P<0,01–P<0,05). Концентрация ИЛ-4 в клинических группах в зависимости от стадии не достигает достоверных значений (P>0,05).

Следовательно, изменения активности цитокиновой системы, по всей вероятности, приводят к активации пусковых механизмов развития эндометриoidных очагов и ОС. Чрезмерная продукция провоспалительных цитокинов вызывает изменение функционирования активности центральной нервной системы, а также эндокринной системы, в результате чего происходит активация взаимодействия в цепи гипоталамус–гипофиз–надпочечники, приводящей к выбросу гипоталамусом аргинин-вазопрессина. Со стороны гормональной системы происходит снижение секреции половых гормонов, гонадолиберина, пролактина и тем самым предотвращается повышенная активность иммунной системы. Видимо, при прогрессировании и распространении эндометриoidных очагов сдерживающие механизмы активности провоспалительных цитокинов уже недостаточны, что в дальнейшем определяет течение эндометриоза. Сниженная концентрация в крови противовоспалительного ИЛ-4 является отражением напряжения со стороны защитно-компенсаторных механизмов иммунной системы и с выработкой иммуноглобулинов класса G, гуморальных факторов иммунитета, снижения популяции цитотоксических Т-лимфоцитов, простагландинов, гамма-интерферона. Но прогрессирование эндометриоза может происходить и за счет нарушения запрограммированной гибели эндометриoidных клеток. Это может способствовать малоконтролируемому размножению клеток эндометрия. В своем действии провоспалительные интерлейкины приводят к активации В-клеток, что соответственно приводит к высвобождению специфических иммуноглобулинов, которые в совокупности с системой комплемента мигрируют в ткань эндометрия женщин, в которой осуществляется реакция антиген–антитело в полости матки, и, возможно, становятся причиной спонтанных выкидышей при имплантации эмбриона. Также возможной причиной может явиться и нарушение самой брюшины в местах имплантации клеток эндометрия. В результате окислительного стресса в перитонеальной жидкости окисленные липопротеиды являются антигенными и могут вызвать появление аутоантител.

Чрезмерная продукция провоспалительных цитокинов вызывает разрастание эндометриоидной ткани и может определить дальнейшее течение ГЭ. С одной стороны, прогрессирование эндометриоза происходит в процессе разрастания эндометриоидных очагов, а с другой, может явиться результатом нарушения механизмов запрограммированной гибели – апоптоза, в которой цитокиновая система в силу своих физико-химических свойств играет важную роль. С этих позиций изменения соотношения пролиферативных процессов и механизмов апоптоза, а, следовательно, изменения клеточного гомеостаза, в конечном счете, приводят к неконтролируемому разрастанию клеток эндометрия.

Показатели ПОЛ, системы АОЗ, цитокиновой системы не являются специфическими тестами для ГЭ, но их динамика изменений будет зависеть от формы, стадии, тяжести патологического процесса, что соответственно отразится на таких статистических показателях как чувствительность (Se) и специфичность (Sp) теста. Анализ показал, что наибольшей чувствительностью и специфичностью из показателей ОС обладают ДК (Se – 97%, Sp – 92%), ИЛ-6 (Se – 87%, Sp – 91%), АОА (Se – 78%, Sp – 84%) и ГПЛ (Se – 67%, Sp – 70%) и следовательно эти показатели могут служить своеобразными маркерами окислительного стресса при генитальном эндометриозе.

3.3. Клинико-патогенетическая оценка эффективности лечения генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста.

В настоящее время тактика лечебных мероприятий женщин с эндометриозом заключается в сочетанном использовании хирургических методов, которое направлено на максимально возможное удаление очагов эндометриоза и использование гормональной терапии. Для удаления самого морфологического субстрата эндометриоза хирургический способ лечения остается пока единственно возможным. Основным недостатком хирургического метода лечения является то, что при этом удаляются видимые очаги, а не визуализируемые гетеротопии по большей части остаются. Хирургический метод лечения включает в себя использование лапаротомии, лапароскопии, влагалищный доступ или различные комбинации этих методов. Но основным доступом в настоящее время остается лапароскопия.

Лапароскопия в лечении аденомиоза использовалась в 58% случаев (22 женщины) и 82,6% (38 женщин) в лечении НГЭ. Применение лапаротомного доступа составило 36,8% (14 женщин) в I клинической группе и 13% (6 женщин) во II-ой. Влагалищный доступ использовался в единичных случаях и соответственно в клинических группах составил 5,2% (2 женщины) и 4,3% (2 женщины). При эндометриоидных кистах яичников применялась в лечении лапароскопия независимо от размеров кист.

Медикаментозная терапия эндометриоза основывается на использовании гормональной терапии, которая направлена на подавление секреции эстрадиола яичниками. Эффективность гормональной терапии определяется степенью и продолжительностью угнетения продукции гормонов яичниками. Если произошло снижение концентрации эстрадиола в периферической крови ниже 40 нг/мл, то можно констатировать о достаточном подавлении функции яичников. Из всего многочисленного количества гормональных препаратов, используемых в терапии ГЭ, практическую значимость имеют прогестины, антигонадотропины и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

У женщин с аденомиозом полное купирование болевого синдрома произошло в 78,9% случаев; рецидивы заболевания в течение года отсутствовали у 76,3% женщин; осложнений после хирургического лечения не отмечалось, а различные побочные эффекты от гормональной терапии отмечались у 15,8% женщин; симптомы диспареунии отсутствовали в 88,9% случаев; у женщин, страдающих бесплодием, наступление физиологической маточной формы беременности произошло у 23% пациенток. У женщин с НГЭ эти показатели соответственно составили: 80,5%; 76%; 19,5%; 83,4% и 15%. Следовательно, в среднем клинический успех лечения составил 70,2% у женщин с аденомиозом, а у женщин с НГЭ - 67,1 %. Невысокий процент восстановления фертильности связан с тем, что ГЭ в силу патогенетических особенностей требует длительного времени на восстановление репродуктивной системы и функции.

Со стороны показателей ОС в период окончания комплексного лечения, по сравнению с периодом до лечения, у женщин с аденомиозом отмечается снижение содержания в плазме крови НЛ ($2,1 \pm 0,23$) ($P < 0,05$), ГПЛ ($1,91 \pm 0,238$) ($P < 0,01$), ДК ($0,267 \pm 0,041$), СМП ($0,235 \pm 0,03$) ($P < 0,05$), ИЛ-6 ($12,12 \pm 0,95$) ($P < 0,05$) и повышение общей АОА плазмы крови ($19,4 \pm 0,74$) ($P < 0,05$). Несмотря на такую динамику изменений показателей ОС в период окончания лечения, а также существенный клинический успех лечения, эти значения не достигают контрольных значений ($P < 0,05$ – $P < 0,001$), кроме показателя СМП, который достигает значений контроля ($P > 0,05$).

В группе женщин с НГЭ динамика изменений анализируемых показателей имеет практически аналогичную картину, что и в группе женщин с аденомиозом, кроме содержания НЛ, который не имеет достоверных различий по сравнению с периодом до лечения ($P > 0,05$). По сравнению с контрольными значениями показатели продуктов ПОЛ, АОА, каталазы и ИЛ имеют достоверно значимые значения ($P < 0,05$ - $P < 0,001$)

Следовательно, хирургическое удаление видимых очагов эндометриоза и дальнейшее использование гормональной терапии ограничивают процесс

активации эндометриоидных гетеротопий и снижают проявления ОС. Но вместе с тем, из-за того, что эти показатели не достигают значений здоровых женщин, это и обуславливает возможное развитие рецидива заболевания. Все это требует дальнейшего совершенствования методов как хирургического, так и медикаментозного лечения эндометриоза. В этой связи, вполне обоснованным является использование показателей ОС, как маркера эффективности терапевтических мероприятий при формировании эндометриоидных очагов.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста преимущественно соответствовала I и II стадии заболевания (72,1%). При этом постоянное присутствие болевого синдрома и диспареунии существенно снижает качество жизни, а в 40% случаев приводит к развитию первичного и вторичного бесплодия, связанного с гиперэстрогенией, дефицитом прогестерона и повышенной выработкой фолликуло-стимулирующего гормона.

2. Развитие генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста сопровождается формированием окислительного стресса, обусловленного дисбалансом между активацией процессов перекисного окисления липидов и угнетением механизмов антиоксидантной защиты, что является отражением степени тяжести и стадии заболевания.

3. Активация цитокиновой системы, с нарушением соотношения про- и противовоспалительных интерлейкинов, сопровождает развитие окислительного стресса и процессы разрастания эндометриоидных очагов у женщин репродуктивного возраста.

4. Патогенетически обоснованные комплексные терапевтические мероприятия приводят к снижению показателей окислительного стресса в период окончания лечения и сопровождаются клиническим успехом лечения у женщин с аденомиозом в 70,2%, а у женщин с наружным генитальным эндометриозом в 67,1% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Показатели продуктов перекисного окисления липидов, системы антиоксидантной защиты, цитокинов могут быть использованы в качестве дополнительных критериев оценки тяжести развития генитального эндометриоза у женщин.

Женщинам с генитальным эндометриозом после проведения хирургического удаления эндометриоидных очагов рекомендуется проведение гормональной терапии с последующей оценкой клинического успеха лечения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сулайманова, С. Ш. Оценка и тактика лечебных мероприятий при генитальном эндометриозе у женщин репродуктивного возраста [Текст] / С. Ш. Сулайманова // Вестн. Кырг.-Рос. Славян. ун-т. – 2015. – Т. 15, № 11. – С. 153-155. – <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/65/2754>.

2. Сулайманова, С. Ш. Оценка окислительного стресса при генитальном эндометриозе у женщин репродуктивного возраста [Текст] / С. Ш. Сулайманова, А. О. Атыканов // Вестн. Кырг.-Рос. Славян. ун-т. – 2015. – Т. 15, № 11. – С. 156-158. – <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/65/2664>.

3. Сулайманова, С. Ш. Активность цитокинов у женщин с генитальным эндометриозом [Текст] / С. Ш. Сулайманова // Вестн. Кырг.-Рос. Славян. ун-т. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 86-88. – <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/36/1623>.

4. Sulaimanova, Sonunbu Sh. Condition on inflammation mediators and antioxidant protection system for endometriosis genitalis in women of reproductive age [Text] / Sonunbu Sh. Sulaimanova // National Journal of Physiology Pharmacy and Pharmacology. – India, 2017. – Vol. 7, Issue 1. – P. 13-17. – https://www.researchgate.net/publication/305878030_Condition_of_inflammation_mediators_and_antioxidant_protection_system_for_endometriosis_genitalis_in_women_of_reproductive_age

5. Сулайманова, С. Ш. Оценка лечения генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста в аспекте изменения активности медиаторов воспаления и системы антиоксидантной защиты [Текст] / С. Ш. Сулайманова // Современная наука. Актуальные проблемы теории и практики. Сер.: Естественные и техн. науки. – 2017. – № 6. – С. 107-110. – <http://www.nauteh-journal.ru/files/ea94b96b-8c50-4cce-84a9-95ea3536b0b6>.

Сулайманова Сонунбү Шамшиевнанын «Репродуктивдүү курактагы аялдардын гениталдык эндометриозундагы кычкылдандыруучу стресс» деген темадагы 14.03.03 патологиялык физиология адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуун үчүн жазылган диссертациясын

РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: аялдар, эндометриоз, аденомиоз, тышкы гениталдык эндометриоз, тукумсуздук, кычкылдандыруучу стресс, сезгенүү медиаторлору, цитокиндер, интерлейкиндер, липиддердин перекистик кычкылдануусу, коргоонун антиоксиданттык системасы.

Изилдөөнүн объектиси: гениталдык эндометриоз менен репродуктивдүү курактагы аялдар.

Изилдөөнүн предмети: гениталдык эндометриоз учурундагы төрөт курагындагы аялдардын кычкылдануу стрессинин патогенетикалык негиздерин иштеп чыгуу.

Иштин максаты: репродуктивдик курактагы аялдардын гениталдык эндометриозунда кычкылдантуу стрессинин өнүгүүсүнүн клиникалык-патогенетикалык механизмин изилдөө жана дарылоонун эффективдүүлүгүн баалоо.

Изилдөө ыкмалары: гематологиялык жана биохимиялык кандын изилдөөсүнүн клиникалык маалыматы, кичине жамбаш сөөгүнүн органдарынын УДИ, кичине жамбаш сөөгүнүн органдарынын лапароскопиясы, кандагы шишик маркерлерин аныктоо, спектрофотометрикалык ыкма менен кандын плазмасындагы ЛПК аныктоо буюмдары, биохимиялык ыкма менен кандын плазмасынын жалпы АКА аныктоо, спектрофотометрикалык ыкма менен кандын плазмасындагы каталаздардын активдүүлүгүн аныктоо, спектрофотометрикалык ыкма менен кандын плазмасындагы ОМП болуусун аныктоо, кандын плазмасындагы цитокидин болуусун аныктоо.

Алынган жыйынтыктар жана алардын жаңылыгы. Бул иште репродуктивдүү курактагы аялдарда эндометриоздун клиникалык көрүнүшү оорунун I жана II стадиясына туура келээри көрсөтүлгөн, мында оору синдромунун, диспареуниенин туруктуу орун алышы сапаттуу жашоо деңгээлин төмөндөтөт, ал тургай 40% тукумсуздукка да алып келет. Гениталдык эндометриоз кычкылдандыруучу стресстин калыптанышы менен коштолоору аныкталган, ал липиддердин перекистик кычкылдануу процесстеринин жигерденүүсү жана антиоксиданттык коргоо системасынын начарлашы, ошондой эле про- жана сезгенүүгө каршы цитокиндердин катышынын бузулушу менен шартталган. Комплекстүү терапиялык иш – чаралар дарылоодо клиникалык олуттуу ийгиликтерге алып келээри көрсөтүлгөн.

Колдонуу боюнча сунуштамалар: комплекстүү дарылануу жүргүзгөнгө чейинки жана андан кийинки гениталдуу эндометриозу бар аялдарга, клиникалык ийгиликти баалоо менен бирге дарылоо кычкылдануу стрессинин көрсөткүчүн кошумча аныктап алуу сунушталат.

Колдонуу тармагы: патологиялык физиология, акушердик жана гинекология.

РЕЗЮМЕ

диссертации Сулаймановой Сонунбу Шамшиевны на тему: «Окислительный стресс при генитальном эндометриозе у женщин репродуктивного возраста» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - «патологическая физиология»

Ключевые слова: женщины, эндометриоз, аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, бесплодие, окислительный стресс, медиаторы воспаления, цитокины, интерлейкины, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты.

Объект исследования: женщины репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом.

Предмет исследования: разработка патогенетических основ окислительного стресса при генитальном эндометриозе у женщин репродуктивного возраста.

Цель работы: изучить клинико-патогенетические механизмы развития окислительного стресса при генитальном эндометриозе у женщин репродуктивного возраста и оценить эффективность лечения.

Методы исследования: клинические данные, унифицированные гематологические и биохимические исследования крови, УЗИ органов малого таза, лапароскопия органов малого таза, определение в крови опухолевых маркеров, определение продуктов ПОЛ в плазме крови спектрофотометрическим методом, определение общей АОА плазмы крови биохимическим методом, определение активности каталазы в плазме крови спектрофотометрическим методом, определение содержания СМП в плазме крови спектрофотометрическим методом, определение содержания в плазме крови цитокинов.

Полученные результаты и их новизна. В работе показано, что клиническая картина эндометриоза у женщин репродуктивного возраста преимущественно соответствовала I и II стадии заболевания, при этом постоянное присутствие болевого синдрома и диспареунии существенно снижает качество жизни, а в 40% случаев приводит к развитию бесплодия. Установлено, что ГЭ сопровождается формированием окислительного стресса, обусловленного активацией процессов ПОЛ и угнетением системы АОЗ, а также нарушением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Показано, что комплексные терапевтические мероприятия приводят к существенному клиническому успеху лечения.

Рекомендации по использованию: женщинам с генитальным эндометриозом до и после проведения комплексного лечения, наряду с оценкой клинического успеха лечения, рекомендуется дополнительно определять показатели окислительного стресса.

Область применения: патологическая физиология, акушерство и гинекология.

SUMMARY

of thesis research of Sulaimanova Sonunbu Shamshievna on theme: oxidative stress in women of reproductive age genital endometriosis” in support of degree of the Candidate of Medicine on specialty 14.03.03 – pathological physiology

Key words: women, endometriosis, adenomyosis, endometriosis genitalis externa, agenesis, oxidative stress, inflammatory mediators, cytokines, interleukins, peroxide lipid inflammation, antioxidant protection system.

Investigation object: women of reproductive age genital endometriosis.

Subject of research: development of pathogenetic bases of oxidative stress in case of genital endometriosis in women of reproductive age.

Research goal: to examine clinical and pathogenetic mechanisms for development of oxidative stress in case of genital endometriosis among women of reproductive age and to assess the effectiveness of treatment.

Research methods: clinical data, unified hematological and biochemical blood tests, ultrasound of pelvic organs, laparoscopy of pelvic organs, determination of tumor markers in blood, determination of LPO products in blood plasma by spectrophotometric method, determination of total plasma AOA by biochemical method, determination of catalase activity in blood plasma by spectrophotometric method, determination of the content of SMP in plasma by spectrophotometric method, determination of the content of cytokines in blood plasma.

Investigation results. There is a clinical picture of women of reproductive age endometriosis prevalently corresponds to the I and II stages of disease, herewith continuous presence of painful syndrome and dyspareunia mainly decrease of the life, and in 40% of cases comes to the agenesis. It is established that genital endometriosis is accompanied by the oxidative stress formation, due to the peroxide lipid inflammation processes activation and antioxidant protection system distress, also ratio distortion of pro-and anti-inflammatory cytokines. It is demonstrated that complex therapeutic measures lead to the essential clinical success of treatment.

Recommendations for usage: women with genital endometriosis before and after complex treatment, along with an assessment of clinical success of treatment, it is recommended to additionally determine the indicators of oxidative.

Application field: pathological physiology, midwifery and gynecology.

Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92.
Тираж 50 экз.