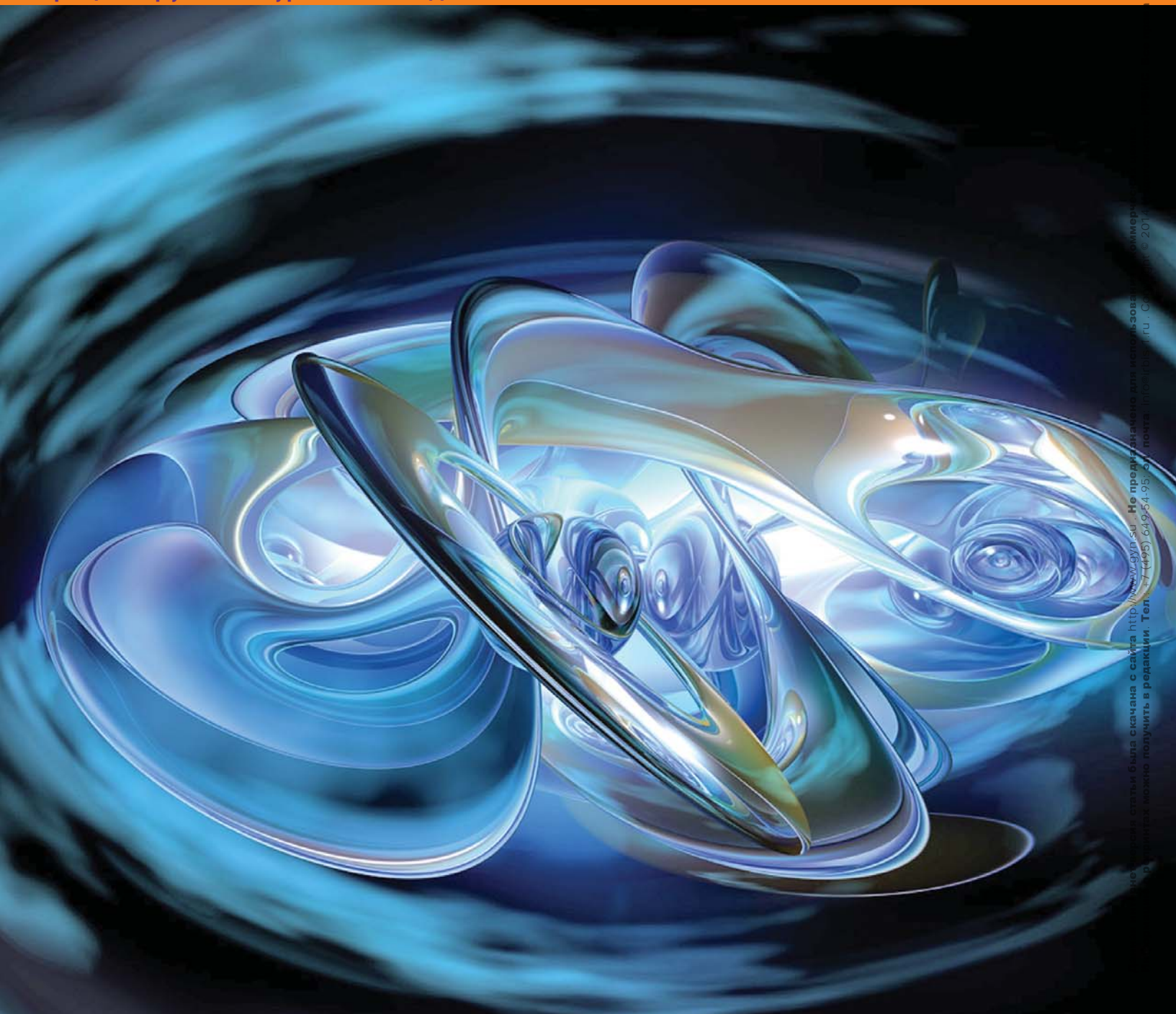


# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2014 • Том 8 • № 3

охраняется.



**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ  
ПРИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СОСТОЯНИЯХ,  
ВЫЗВАННЫХ БЕРЕМЕННОСТЬЮ**

Этот журнал статьи были скачана с сайта <http://www.voprosy.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Возвращать в редакцию. Тел. +7 (495) 649-54-95. Журнал зарегистрирован в Роспатенте. © 2014

# АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА У БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Адамян Л.В., Логинова О.Н., Сонова М.М., Арсланян К.Н.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

*Резюме: нами изучались показатели антиоксидантной защиты – отношение концентраций активных форм ферментов церулоплазмينا (ЦП) и трансферрина (ТФ) и NO-связывающей способности SH-групп белков крови у 60 больных наружным эндометриозом методом ЭПР-спектроскопии плазмы крови. У пациенток, страдающих наружной формой эндометриоза, выявлено повышение концентрации в крови активной формы ЦП и снижение концентрации активной формы ТФ (повышение показателя ЦП/ТФ); а также значительно снижена NO-связывающая способность крови по сравнению с их родственницами и практически здоровыми женщинами. Данные изменения свидетельствуют о нарушении баланса в системе оксидант/антиоксидант и о развитии окислительного стресса у обследуемой группы больных.*

*Ключевые слова: эндометриоз, окислительный стресс, трансферрин, церулоплазмин, оксид азота.*

## Введение

Роль окислительного стресса (ОС) в патогенезе различных форм эндометриоза относится к числу актуальных и недостаточно изученных проблем [1,2,4,5]. Окислительный стресс индуцируется, когда происходит изменение баланса оксидант/антиоксидант в сторону преобладания оксидантов; резко возрастает продукция радикалов-инициаторов и наблюдается снижение антиоксидантной защиты [3]. ОС оказывает отрицательное влияние на фертильность женщины, оказывая повреждающее действие на овуляцию, оплодотворение и имплантацию [3,4], возможно, являясь важной причиной женского бесплодия при генитальном эндометриозе [6]. Оксиданты – изменчивые молекулы, способные к взаимо-

действию со всеми клеточными компонентами. Когда их концентрация превышает критический порог, они могут привести к значительным структурным и функциональным клеточным повреждениям. К ним относятся продукты окисления, такие как супероксид-ион, перекись водорода и гидроксильные радикалы [3]. Антиоксиданты, наоборот, представляют собой защитные механизмы, используемые клетками против оксидантов. Компоненты антиокислительной системы организма человека подразделяются на внутриклеточные (убихиноны, катехоловые аминокислоты, кортикостероиды, каталаза, супероксид-дисмутаза, глутатион-пероксидаза) и внеклеточные (токоферолы, β-каротин, церулоплазмин, альбумин, аскорбиновая, мочева кислота и др.) [13]. В процессе развития различных заболеваний, особенно воспалительных процессов, резко увеличивается активность механизмов, продуцирующих АФК, и увеличивается концентрация каталитически активных ионов  $Fe^{2+}$  в циркуляции крови. Ионы металлов переменной валентности (Fe, Cu, Mo) способствуют образованию высокореакционных радикалов, губительно действующих на клетки. Поэтому белковые соединения, связывающие эти ионы, препятствуют их вовлечению в реакции Фентона и др., таким образом, представляя важный компонент антиоксидантной защиты организма. Такими соединениями являются трансферрин, церулоплазмин и др. Считается, что в сыворотке крови церулоплазмин совместно с трансферрином образует антиоксидантную систему, регулирующую концентрацию восстановленных ионов железа надзора за концентрацией и состоянием  $Fe^{2+}$ . Причем большее значение имеет отношение трансферрин/церулоплазмин, поскольку образование трансферрина находится в зависимости от ферроксидазной активности церулоплазмينا. Именно это соотношение может использоваться в качестве оценки состояния антиоксидантного статуса.

К свободным радикалам с повреждающим эффектом относится также оксид азота (NO); он же является важным биорегулятором апоптоза. Повышенная концентрация NO обладает повреждающим эффектом на подвижность сперматозоидов, токсическим действием на эмбрион и ингибирует имплантацию [13,14]. Низкий же его уровень является важным для нормального функционирования яичников и процесса имплантации, а также для расслабления мышечных клеток маточных труб. Экспрессия NO-синтетазы определяется в течение всего менструального цикла у пациенток с аденомиозом [9]. Также отмечена повышенная экспрессия эндотелиального фермента оксидазотсинтетазы (NOS) в течение всего менструального цикла у женщин с эндометриозом [7]. Оксид азота синтезируется из гуанидинной группы L-аргинина под действием фермента NO-синтетазы. В больших концентрациях NO обладает цитотоксическим действием, включаясь в ингибирование ключевых митохондриальных ферментов, включая НАДФ: убинон оксидредуктаза, сукцинат оксидредуктаза; изучено действие NO на циклооксигеназу [15]. Эти эффекты связаны с взаимодействием NO с железо-гем центрами активных центров ферментов. Многие воспалительные процессы в организме связаны с повышенной продукцией NO со значительным цитотоксическим эффектом, вырабатываемого ферментом NO-синтетазы. Повышение его продукции макрофагами происходит с целью цитотоксического или цитостатического воздействия на микроорганизмы или клетки опухолей. Эти механизмы осуществляются посредством взаимодействия оксида азота с металлами. Оксид азота связывается с молекулами железа, формируя железонитрозный комплекс в структуре многих ферментов. Однако его цитотоксическая избирательность макрофагального происхождения является недостаточно изученной. Выявлена повышенная продукция NO эктопическим эндометрием у пациенток с аденомиозом [8,9]. По данным Bedaiwy и Falcone (2003), именно повышенный уровень свободных радикалов ассоциирован с эндометриозом. Повышение уровня цитокинов, секретируемых эндотелиальными клетками, иммунными клетками или макрофагами, стимулируют эндотелиальную NO-синтетазу к продукции оксида азота [12,13,15]. Сложное взаимодействие окислительного стресса и цитокинов, хемокинов и факторов роста в перитонеальной жидкости приводит к воспалительной реакции тазовой брюшины при наружном генитальном эндометриозе.

**Целью исследования** явилось изучение у больных наружным эндометриозом показателей антиоксидантной защиты – отношение концентраций активных

форм ферментов церулоплазмина (ЦП) и трансферрина (ТФ) и NO-связывающей способности белков крови.

## Материалы и методы

Нами было обследовано 60 пациенток. Первую группу составили 30 женщин с гистологически верифицированным диагнозом наружного эндометриоза. Вторую – 20 женщин, родственницы I степени родства больных наружным эндометриозом. В качестве контрольной группы нами обследованы 10 практически здоровых женщин.

В качестве основных показателей антиоксидантной защиты нами рассматриваются: соотношение концентраций активных центров церулоплазмина к трансферрину (нормальное соотношение приближается к 1), выраженное в относительных единицах, а также NO-связывающая способность белков крови.

Основным методом исследования является метод ЭПР-спектроскопии плазмы крови. Нормативные показатели антиоксидативного статуса определены при обследовании пациенток контрольной группы, в роли которых выступили условно здоровые женщины (без признаков эндометриоза). Выявлены контрольные показатели, используемые в дальнейшем для оценки состояния АОС у пациенток с НГЭ: ЦП/ТФ –  $1,1 \pm 0,05$  отн. ед. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica-6, (StatSoft Inc, США). Сравнение выборок проводилось по U-критерию Манна-Уитни и T-критерию Вилкоксона.

## Результаты исследования

При изучении показателей сывороточных антиоксидантов первой линии защиты самый высокий показатель соотношения железосвязывающих белков ЦП и ТФ выявлен в группе больных эндометриозом (2,58), самый низкий (1,1) – в контрольной группе. В группе родственников показатель соотношения железосвязывающих белков ЦП и ТФ приближен к норме и составляет 1,26. Различия между группами статистически значимы ( $p < 0,001$ ). Данные результаты представлены в таблице 1.

Другим показателем оценки антиоксидантного статуса, используемого нами, была NO-связывающая способность крови: у больных наружным эндометриозом этот показатель составил 17,5 отн. ед., в контрольной группе – 29,21. Различия являются статистически достоверными ( $U=0$ ,  $Z=3,67$  для  $p < 0,001$ ). При сравнении данного показателя по группе больных эндометриозом и группе родственниц также выявлены статистически значимые различия. Средний показа-

Показатель	Контроль	Больные наружным генитальным эндометриозом	Родственницы I степени родства	P
ЦП/ТФ, отн. ед.	$1,1 \pm 0,05$	$2,58 \pm 0,05$	$1,26 \pm 0,05$	$p < 0,001$

**Таблица 1.** Показатели соотношения ЦП/ТФ у больных эндометриозом, их родственниц и контрольной группы.

Показатель	Контроль	Больные наружным генитальным эндометриозом	Родственницы I степени родства	P
NO-связывающая способность крови, отн.ед.	29,21±0,05	17,5±0,05	28,37±0,05	p<0,01

**Таблица 2.** Показатели NO-связывающей способности крови у больных эндометриозом, их родственниц и контрольной группы.

тель NO-связывающей способности крови у родственниц составил 28,37, что значительно выше, чем в группе больных – 17,50 ( $T=0$ ,  $Z=2,80$  для  $p<0,01$ ) и приближается к нормальным показателям. Данные результаты представлены в таблице 2.

Анализ полученных данных свидетельствует о системном нарушении антиоксидантной защиты при наружном генитальном эндометриозе.

### Обсуждение

С XIX в. обсуждается вопрос связи нарушения обмена железа с эндометриозом. Нарушение структуры активных центров трансферрина в нативных тканях выявлены Л.В. Адамян и др. [1]. Выявленные нами изменение соотношения основных хелаторов – трансферрина и церулоплазмينا – еще раз показывает ассоциацию эндометриоза с нарушением обмена железа. Разными исследователями установлена важная роль металлов переменной валентности в образовании свободных радикалов в реакции Фентона, в патогенезе так называемых «свободнорадикальных» патологий [18], к которым относится и генитальный эндометриоз. А изучение связывающей способности оксида азота белками крови, наряду с изменением соотношения основных хелаторов (трансферрин/церулоплазмин) могут служить показателями нарушения антиоксидантной защиты организма [18]. Учитывая достоверные, выявленные при генитальном эндометриозе, изменения показателей, взятые для оценки АОС, можно утверждать, что окислительный стресс, как результат нарушения тонкой системы оксидант/

антиоксидант, может быть одним из пусковых механизмов развития заболевания. Так, установлено, что в эндометрии под действием свободных радикалов активизируются арилкарбоновые рецепторы, участвующие в ряде серьезных изменений гормональной активности, иммунной защиты и т.д. [6]. К примеру, активация арилкарбоновых рецепторов может привести к активации цитохромов P450, один из которых – ароматаза, как считается, создает локальную гиперэстрогению за счет ароматизации андрогенов в эстрогены, обеспечивающие выживание эндометриальных клеток, регургитированных во время менструации [6]. Менструальная кровь, содержащая гемовое и негемовое железо, генерируя свободные радикалы, вызывает местную воспалительную реакцию и активацию макрофагов. Цитокины, продуцируемые макрофагами, в свою очередь, вносят свой вклад в окислительный стресс, участвуя в процессах ангиогенеза, выживания, инвазии, таким образом, создается порочный круг, поддерживающий гистогенез такого сложного заболевания, как эндометриоз. Учитывая полученные данные, а также ссылаясь на данные литературы [2,8,12], можно сделать вывод о рациональности применения антиоксидантов в качестве профилактики заболевания в группах риска, а также включения таких препаратов в комплексное лечение генитального эндометриоза с целью оптимизации.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Президента РФ для молодых ученых – кандидатов наук МК 1221-2013.7*

### Литература:

- Адамян Л.В., Кулаков И.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. Изд. 2-е, перераб. и доп. М. 2006; 416 с.
- Куценко Н.И. Гудков Г.В., Томина О.В. Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при различной активности аденомиоза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2003; 3 (5): 13-16.
- Подопригорова В.Г. Роль свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантных систем в патогенезе и саногенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, возможности коррекции антиоксидантами: автореф. дисс. ...докт. мед. наук. М. 1998; 40с.
- Agarwal A., Alamaneni S. Oxidants and antioxidants in human fertility. Middle East Fertility Journal. 2004; 9: 187-197.
- Agarwal A., Gupta S., K Sharma R. Role of oxidative stress in female reproduction. Reprod Biol Endocrinol. 2005; 3: 28.
- Agarwal A., Gupta S., Krajcir N. Role of oxidative stress in endometriosis. Reproductive BioMedicine Online. July 2006; 13 (1): 126-134.
- Bedaiwy M.A., Falcone T. Peritoneal fluid environment in endometriosis. Clinicopathological implications. Minerva Ginecologica. 2003; 55: 333-345.
- Cao X., Yang D., Song M. et al. The presence of endometrial cells in the peritoneal cavity enhances monocyte recruitment and induces inflammatory cytokines in mice: implications for endometriosis. Fertility and Sterility. 2004; 82 (3): 999-1007.
- Dong M., Shi Y., Cheng Q. et al. Increased nitric oxide in peritoneal fluid from women with idiopathic infertility and endometriosis. Journal of Reproductive Medicine. 2001; 46: 887-891.
- Kamada Y., Nakatsuka M., Asagiri K. et al. GnRH agonists suppressed expression of nitric oxide synthases and generation of peroxynitrite in adenomyosis. Human Reproduction. 2000; 15: 2512-2519.
- Khorram O., Lessey B.A. Alterations in expression of endometrial endothelial nitric oxide synthase and  $\alpha v \beta 3$  integrin in women with endometriosis. Fertility and Sterility. 2002; 78, 860-864.
- Murphy A.A., Palinski W., Rankin S. et al. Evidence for oxidatively modified lipid-protein complexes in endometrium and endometriosis. Fertility and Sterility. 1998; 69: 1092-1094.
- Nuojua-Huttunen S., Tomas C., Bloigu R. et al. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. Human Reproduction. 1999; 14: 698-703.
- Omland A.K., Tanbo T., Dale P.O. et al. Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated

with peritoneal endometriosis. *Human Reproduction*. 1998; 13: 2602-2605.

15. Sikka S.C. Role of oxidative stress and antioxidants in andrology and assisted reproductive technology. *Journal of Andrology*. 2004; 25: 5-18.

16. Van Langendonck A., Casanas-Roux F., Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2002; 77: 861-870.
17. Wu M.Y., Chao K.H., Yang J.H. et al. Nitric oxide synthesis is increased in the endometrial

tissue of women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2003; 18: 2668-2671.

18. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М. 2006; 84-111, 414-420.

## References:

1. Adamyan L.V., Kulakov I.I., Andreeva E.N. *Endometriosis: A Guide for Physicians*. Ed. 2nd, revised. and ext. [*Endometrioz: Rukovodstvo dlya vrachei. Izd. 2-e, pererab. i dop.*]. Moscow. 2006; 416 s.
2. Kutsenko N.I., Gudkov G.V., Tomina O.V. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2003; 3 (5): 13-16.
3. Podoprigorova V.G. *Rol' svobodnoradikal'nogo oksleniya lipidov i antioksidantnykh sistem v patogeneze i sanogeneze yazvennoi bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki, vozmozhnosti korrektsii antioksidantami. Doct, Diss.* (The role of free radical oxidation of lipids and antioxidant systems in the pathogenesis and sanogenesis gastric ulcer and duodenal ulcers, the possibility of correction by antioxidants). Dr. diss. Moscow. 1998; 40 s.
4. Agarwal A., Alamaneni S. Oxidants and antioxidants in human fertility. *Middle East Fertility Journal*. 2004; 9: 187-197.
5. Agarwal A., Gupta S., K Sharma R. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005; 3: 28.
6. Agarwal A., Gupta S., Krajcir N. Role of oxidative stress in endometriosis. *Reproductive BioMedicine Online*. July 2006; 13 (1): 126-134.
7. Bedaiwy M.A., Falcone T. Peritoneal fluid environment in endometriosis. Clinicopathological implications. *Minerva Ginecologica*. 2003; 55: 333-345.
8. Cao X., Yang D., Song M. et al. The presence of endometrial cells in the peritoneal cavity enhances monocyte recruitment and induces inflammatory cytokines in mice: implications for endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2004; 82 (3): 999-1007.
9. Dong M., Shi Y., Cheng Q. et al. Increased nitric oxide in peritoneal fluid from women with idiopathic infertility and endometriosis. *Journal of Reproductive Medicine*. 2001; 46: 887-891.
10. Kamada Y., Nakatsuka M., Asagiri K. et al. GnRH agonistsuppressed expression of nitric oxide synthase and generation of peroxynitrite in adenomyosis. *Human Reproduction*. 2000; 15: 2512-2519.
11. Khorram O., Lessey B.A. Alterations in expression of endometrial endothelial nitric oxide synthase and  $\alpha v \beta 3$  integrin in women with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2002; 78, 860-864.
12. Murphy A.A., Palinski W., Rankin S. et al. Evidence for oxidatively modified lipid-protein complexes in endometrium and endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1998; 69: 1092-1094.
13. Nuojuua-Huttunen S., Tomas C., Bloigu R. et al. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Human Reproduction*. 1999; 14: 698-703.
14. Omland A.K., Tanbo T., Dale P.O. et al. Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis. *Human Reproduction*. 1998; 13: 2602-2605.
15. Sikka S.C. Role of oxidative stress and antioxidants in andrology and assisted reproductive technology. *Journal of Andrology*. 2004; 25: 5-18.
16. Van Langendonck A., Casanas-Roux F., Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2002; 77: 861-870.
17. Wu M.Y., Chao K.H., Yang J.H. et al. Nitric oxide synthesis is increased in the endometrial tissue of women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2003; 18: 2668-2671.
18. Men'shchikova E.B., Lankin V.Z. i dr. *Okislitel'nyi stress. Prooksidanty i antioksidanty*. М. 2006; 84-111, 414-420.

## THE ANTIOXIDATIVE DEFENCE IN WOMEN WITH EXTERNAL ENDOMETRIOSIS

Adamyan L.V., Loginova O.N., Sonova M.M., Arslanyan K.N.

Moscow State University of Medicine and Dentistry

*Abstract: we studied the indexes of antioxidative defence – the concentration of active form of enzymes ceruloplasmin (CP) and transferin (TF) and NO-capacity of the protein of blood in 60 women with external endometriosis by method spectroscopy. The concentration of active form of ceruloplasmin was increased and the concentration of transferin was decreased in women with external endometriosis; the index CP/TF was increased. The NO-connective capacity of the blood was significant increased in this group of women comparing with their relatives and the control (healthy women) group. These changes are the result of the breach of balance in the system oxidant\antioxidant and the development of oxidative stress in this group of women.*

*Key words: endometriosis, oxidative stress, transferin, ceruloplasmin, NO.*