

УДК 618.14-007.61:612.123
DOI 10.34014/2227-1848-2019-4-44-49

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН

А.О. Атыканов¹, Г.У. Асымбекова¹, А.А. Масыбаева²

¹ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет, г. Бишкек,
Кыргызская Республика;

²Кыргызский научный центр репродукции человека, г. Бишкек, Кыргызская Республика

В работе представлены количественные показатели содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в плазме крови у женщин с различными гистологическими формами гиперпластического процесса эндометрия (ГПЭ).

Цель исследования. Оценить состояние процессов ПОЛ и системы АОЗ при развитии различных форм ГПЭ у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Объектом исследования явились 137 женщин репродуктивного возраста: 112 женщин с гиперплазией эндометрия (ГЭ) и 25 женщин с синехиями полости матки без ГЭ.

Выводы. При прогрессировании ГЭ от простой неатипичной до аденокарциномы происходит нарастание интенсивности липоперекисления и угнетения системы АОЗ.

Ключевые слова: женщины, гиперпластические процессы эндометрия, гиперплазия эндометрия, перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты.

Введение. Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) являются наиболее часто встречающейся гинекологической патологией у женщин репродуктивного возраста и основной причиной маточных кровотечений. В структуре гинекологической заболеваемости гиперплазия эндометрия (ГЭ) составляет 15–40 %, а при сочетании с миомой матки – 70 %. Несмотря на достигнутые успехи в изучении данной патологии, многие вопросы, касающиеся механизмов ее развития, остаются открытыми, что в свою очередь затрудняет разработку патогенетически обоснованных методов лечения женщин [1–3]. Проблему ГЭ усугубляет возможность ее трансформации в злокачественный пролиферативный процесс тела матки – рак эндометрия [4–6].

Развитие разнообразных форм органной патологии, в т.ч. при ГПЭ, во многом связано с эндогенной интоксикацией и воспалением, а именно с избыточной концентрацией в тканях и биологических жидкостях организма эндотоксинов, к которым относятся активированные ферменты, среднемолекулярные вещества

различной природы, перекисные продукты, бактериальные токсины [7]. Накопление эндотоксинов в организме взаимосвязано с дисбалансом процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системой антиоксидантной защиты (АОЗ), изменением регуляторных механизмов иммунного ответа. Деструктивные воспалительные процессы приводят, с одной стороны, к накоплению в крови и тканях продуктов ПОЛ, а с другой – к повреждению биомембран клеток различных тканей организма. Система АОЗ способна ограничивать свободнорадикальное окисление. Патологические изменения в организме человека не происходят в том случае, если системы ПОЛ и АОЗ уравновешены сложными механизмами регуляции. При поломке системы регуляции липоперекисления происходит развитие процесса, получившего названия «окислительный стресс» [8–9]. При этом роль окислительного стресса в нарушении процессов пролиферации, апоптоза, развитии ГПЭ остается не до конца изученной.

Цель исследования. Оценить состояние процессов ПОЛ и системы АОЗ при развитии

различных форм ГПЭ у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Обследованию подверглись 137 женщин репродуктивного возраста, из которых 25 чел. с гистероскопическим диагнозом «синехии полости матки без ГЭ» (контрольная группа) и 112 чел. с ГПЭ (клиническая группа), в т.ч. 41 женщина с простой неатипичной ГЭ, 30 женщин со сложной неатипичной ГЭ, 28 женщин с простой атипичной ГЭ, 8 женщин со сложной атипичной ГЭ, 5 женщин с аденокарциномой.

Содержание продуктов ПОЛ в биоптате полости матки, активность каталазы, концентрация среднемолекулярных пептидов (СМП) в плазме крови определялись спектрофотометрическим методом [10–12].

Данные обрабатывались методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического ана-

лиза (Statistika for Windows v. 6.0). Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) методов исследования определялись с помощью специализированной методики Р. Флетчера [13].

Результаты. Анализ интенсивности процессов ПОЛ в соскобе ткани эндометрия (табл. 1) показал, что в процессе пролиферации от простой ГЭ до аденокарциномы происходит нарастание интенсивности липоперекисления, проявляющееся в увеличении концентрации гидроперекиси липидов (ГПЛ) с $2,609 \pm 0,421$ ($p < 0,01$) до $4,800 \pm 0,711$ ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе его значение составляет $1,677 \pm 0,193$. Аналогичная тенденция наблюдается и с диенкетонами (ДК), т.е. нарастание их концентрации с $1,285 \pm 0,171$ ($p < 0,01$) при простой неатипичной ГЭ до $2,361 \pm 0,300$ ($p < 0,001$) при аденокарциноме. При остальных формах ГЭ значения ГПЛ и ДК также достоверно выше контрольных.

Таблица 1

Table 1

Показатели продуктов ПОЛ в биоптате полости матки, активности каталазы и концентрации СМП в сыворотке крови у обследованных женщин ($M \pm m$)

Indicators of lipid peroxidation products in the bioptic material of the uterine cavity, in catalase activity and in peptide concentration of serum medium molecular in women under medical checkup ($M \pm m$)

Группы	ГПЛ, ед. оп. пл./мл Lipid hydroperoxide, nM/mg	ДК, ед. оп. пл./мл Dienketon con- centration, nM/mg	Каталаза, мкат/л Catalase, μkat/L	СМП, ед. Medium-weight molecular peptides, u
Контрольная Control	$1,677 \pm 0,193$	$0,848 \pm 0,144$	$20,14 \pm 1,12$	$0,229 \pm 0,031$
Простая неатипичная ГЭ Simple Nonatypical EH	$2,609 \pm 0,421$ $p < 0,01$	$1,285 \pm 0,171$ $p < 0,01$	$18,900 \pm 1,027$ $p > 0,05$	$0,230 \pm 0,029$ $p > 0,05$
Сложная неатипичная ГЭ Complex Nonatypical EH	$2,800 \pm 0,617$ $p < 0,01$	$1,425 \pm 0,211$ $p < 0,01$	$16,20 \pm 1,14$ $p > 0,05$	$0,234 \pm 0,230$ $p > 0,05$
Простая атипичная ГЭ Simple Atypical EH	$3,150 \pm 0,654$ $p < 0,01$	$1,494 \pm 0,230$ $p < 0,01$	$16,60 \pm 1,25$ $p > 0,05$	$0,326 \pm 0,034$ $p < 0,05$
Сложная атипичная ГЭ Complex Atypical EH	$4,320 \pm 0,687$ $p < 0,001$	$1,825 \pm 0,265$ $p < 0,001$	$11,2 \pm 2,1$ $p < 0,001$	$0,342 \pm 0,039$ $p < 0,01$
Аденокарцинома эндометрия Endometrial Adenocarcinoma	$4,800 \pm 0,711$ $p < 0,001$	$2,361 \pm 0,300$ $p < 0,001$	$9,5 \pm 1,7$ $p < 0,001$	$0,346 \pm 0,041$ $p < 0,01$

Примечание. p – показатель достоверности отличий показателей от соответствующих показателей в контрольной группе.

Note. p – reliability coefficient indicating differences in the control group.

Повышение интенсивности липопероокисления привело к изменению активности системы АОЗ. Так, при простой неатипичной и сложной неатипичной ГЭ изменения активности каталазы и концентрации СМП в сыворотке крови не достигают достоверных значений ($p > 0,05$) относительно контрольных показателей. В группе с простой атипичной ГЭ показатель активности каталазы остается без достоверных изменений ($p > 0,05$), а концентрация СМП в крови достоверно повышается ($p < 0,05$). При этом в группе женщин со сложной атипичной ГЭ и аденокарциномой активность каталазы снижается ($p < 0,001$), а СМП увеличивается ($p < 0,01$) в сравнении с показателями группы контроля.

Процессы ПОЛ и системы АОЗ не являются специфическими для какого-либо патологического процесса, но роль и динамика изменений будут зависеть от формы, стадии и тяжести соответствующего патологического процесса, в т.ч. ГПЭ, что отразится на таких статистических показателях, как чувствительность (Se) и специфичность (Sp). В нашем исследовании Se и Sp ГПЛ составили 71 и 63 % соответственно, ДК – 77 и 69 %, каталазы – 59 и 49 %, СМП – 54 и 59 %.

Обсуждение. Анализ показателей процессов ПОЛ и системы АОЗ у женщин с ГПЭ свидетельствует о том, что чем более выраженным является пролиферативный процесс, тем интенсивнее протекает процесс липопероокисления, при этом при атипичных формах ГЭ наблюдается снижение активности ферментной АОЗ. Следовательно, при неатипичных формах ГЭ ферментная АОЗ ограничивает дальнейшее увеличение свободнорадикального перекисного окисления. Как известно, каталаза является одним из основных ферментов антиоксидантной системы в организме, ее роль заключается в предотвращении накопления перекиси водорода, которая образуется при дисмутации супероксидного аниона, а также при аэробном окислении восстановлен-

ных флавопротеидов и может сохранять свою активность при минимальной энергии активации. Увеличение концентрации в плазме крови СМП показывает, что процессы перекисидации липидов идут по аскорбатзависимому пути, который весьма чувствителен даже к незначительным изменениям в концентрации ингибиторов и активаторов и, соответственно, является более лабильным в регуляторном отношении, так как в слабой степени влияет на интенсивность НАДФН-зависимого ПОЛ, тесно связанного с ферментативными системами прочно удерживаемого на стационарном уровне микросомального окисления.

С большой вероятностью можно констатировать, что увеличение продуктов ПОЛ в биоптате полости матки у женщин с ГЭ связано с увеличением количества активно метаболизирующих тканей, для которых характерен более высокий уровень свободнорадикальных окислительных процессов. Длительная и высокая активация ПОЛ при ГПЭ может привести к повреждению мембранных структур клеток эндометрия, угнетению энергетических процессов, инактивации важных ферментов клетки – РНК-азы, сукцинатдегидрогеназы, ацетилхолинэстеразы и др.

Выводы:

1. Интенсивность процессов ПОЛ в ткани эндометрия при ГПЭ у женщин имеет однонаправленный характер в процессе пролиферации от простой ГЭ до аденокарциномы с нарастанием активности липопероокисления и угнетения системы АОЗ при выраженных формах пролиферации эндометрия.

2. Изучение процессов ПОЛ и системы АОЗ может явиться важным этапом в рассмотрении этиопатогенетических аспектов и симптомокомплекса ГПЭ у женщин репродуктивного возраста. При этом показатели процессов ПОЛ и системы АОЗ могут быть дополнительными диагностическими критериями метаболических расстройств и иметь прогностическую значимость.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Адамян Л.В., ред. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Проект клинических рекомендаций по ведению больных. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России; 2015. 92.
2. Чернуха Г.Е., Асанурова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. Акушерство и гинекология. 2018; 8: 129–134.
3. Sirimusika N., Peeyanajarassn K., Suphasynth Y., Wootipoom V., Kanjanapradit K., Beater A. Management and clinical outcomes of endometrial hyperplasia during a 13-year period in Songklanagarind Hospital. J. Med. Assoc. Thai. 2014; 97 (3): 260–266.
4. Chandia V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. J. Gynecol. Oncol. 2016; 27 (1): e8. DOI: org/10.3802/jgo.2016.27.e8.
5. Kadirogullar R., Atalay C.R., Ozdemir O., Sori E.M. Prevalence of co-existing-endometrial carcinoma in patients with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia. J. Clin. Diagn. Reg. 2015; 9 (10): 10–14.
6. Kuman R.J., Carcangiu M.L., Hemington C.S., eds. WHO Classification of tumors of the female reproductive organs. 4th ed. World Health organization; 2014: 316.
7. Ветров В.В. Синдром эндогенной интоксикации в акушерско-гинекологической практике. Эффективная терапия. 2001; 1 (7): 5–9.
8. Lushchak V.I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. Chemico-Biological interactions. 2014; 224: 164–175. DOI: org/10.1016/j.cbi.2014.10.016.
9. Kolesnikova L.I., Semyonova N.N., Grebenkina L.A., Darenskaya M.A., Suturina L.V., Gnusina S.V. Integral indicator of oxidative stress in human blood. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2014; 157 (6): 715–717. DOI: 10.1007/S10517-014-26-49-7.
10. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело. 1983; 3: 33–36.
11. Королюк М.А., Иванов Л.И., Майорова И.Г. Метод определения каталазы. Лабораторное дело. 1988; 3: 16–18.
12. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. Лабораторное дело. 1984; 3: 138–140.
13. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера; 1998: 52–56.

Поступила в редакцию 16.06.2019; принята 16.10.2019.

Авторский коллектив

Атыканов Арыстанбек Орозалиевич – доктор медицинских наук, профессор, начальник научно-аналитического отдела Международной высшей школы медицины. 720054, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Интергельпо, 1ф; e-mail: A.Atykanov@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4223-2865>.

Асымбекова Гульнара Уметовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина, руководитель клиники «Клиника профессора Асымбековой». 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, 44; e-mail: asymbekova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2069>.

Масыбаева Альбина Актанбековна – научный сотрудник Кыргызского научного центра репродукции человека. 720028, Кыргызская Республика, г. Бишкек, 7 микрорайон, 14/1; e-mail: dr.albisha@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1233-3713>.

Образец цитирования

Атыканов А.О., Асымбекова Г.У., Масыбаева А.А. Оценка состояния процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия. Ульяновский медико-биологический журнал. 2019; 4: 44–49. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-44-49.

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES

A.O. Atykanov^{1,2}, G.U. Asymbekova¹, A.A. Masybaeva²

¹Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan;

²Kyrgyz Scientific Center for Human Reproduction, Bishkek, Kyrgyzstan

The paper presents quantitative indicators of lipid peroxidation (LP) products and antioxidant support network (ASN) in blood plasma in women with various histological forms of endometrial hyperplastic processes (EHPs).

The goal of the paper is to assess the state of LP processes and ASN in women of reproductive age with various forms of EHPs.

Materials and Methods. The trial enrolled 137 women of reproductive age: 112 women with endometrial hyperplasia (EH) and 25 women with uterine cavity synechia without EH.

Conclusion. In case if EH progresses from a simple atypical form to adenocarcinoma, an increase in lipid peroxidation intensity and ASN inhibition is observed.

Keywords: women, endometrial hyperplastic processes, endometrial hyperplasia, lipid peroxidation, antioxidant support network.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Adamyan L.V., ed. *Sochetannye dobrokachestvennye opukholi i giperplasticheskie protsessy matki (mioma, adenomioz, giperplaziya endometriya). Proekt klinicheskikh rekomendatsiy po vedeniyu bol'nykh* [Concomitant benign tumors and hyperplastic processes of the uterus (myoma, adenomyosis, endometrial hyperplasia). Draft clinical guidelines for patient management]. Moscow: Nauchnyy tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I. Kulakova Minzdrava Rossii; 2015. 92 (in Russian).
2. Chernukha G.E., Asapurova A.V., Ivanov I.A., Dumanovskaya M.R. *Struktura patologii endometriya v razlichnye vozrastnye periody* [The structure of endometrium pathology in different age groups]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 8: 129–134 (in Russian).
3. Sirimusika N., Peeyanajarassn K., Suphasynth Y., Wootipoom V., Kanjanapradit K., Beater A. Management and clinical outcomes of endometrial hyperplasia during a 13-year period in Songklanagarind Hospital. *J. Med. Assoc. Thai*. 2014; 97 (3): 260–266.
4. Chandia V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwived A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J. Gynecol. Oncol*. 2016; 27 (1): e8. DOI: org/10.3802/jgo.2016.27.e8.
5. Kadirogullar R., Atalay C.R., Ozdemir O., Sori E.M. Prevalence of co-existing-endometrial carcinoma in patients with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia. *J. Clin. Diagn. Reg*. 2015; 9 (10): 10–14.
6. Kuman R.J., Carcangiu M.L., Hemington C.S., eds. *WHO Classification of tumors of the female reproductive organs*. 4th ed. World Health organization; 2014: 316.
7. Vetrov V.V. *Sindrom endogennoy intoksikatsii v akushersko-ginekologicheskoy praktike* [Endogenous intoxication syndrome in obstetrics and gynecology]. *Efferentnaya terapiya*. 2001; 1 (7): 5–9 (in Russian).
8. Lushchak V.I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological interactions*. 2014; 224: 164–175. DOI: org/10.1016/j.cbi.2014.10.016.
9. Kolesnikova L.I., Semyonova N.N., Grebenkina L.A., Darenskaya M.A., Suturina L.V., Gnusina S.V. Integral indicator of oxidative stress in human blood. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014; 157 (6): 715–717. DOI: 10.1007/S10517-014-26-49-7.
10. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. *Spektrofotometricheskoe opredelenie sodержaniya gidroperekisey lipidov v plazme krovi* [Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma]. *Laboratornoe delo*. 1983; 3: 33–36 (in Russian).
11. Korolyuk M.A., Ivanov L.I., Mayorova I.G. *Metod opredeleniya katalazy* [Method for catalase estimation]. *Laboratornoe delo*. 1988; 3: 16–18 (in Russian).

12. Gabrielyan N.I., Lipatova V.I. Opyt ispol'zovaniya srednikh molekul v krovi dlya diagnostiki nefrologicheskikh zabolevaniy u detey [Usage of medium molecules in the blood for diagnosis of nephrological diseases in children]. *Laboratornoe delo*. 1984; 3: 138–140 (in Russian).
13. Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya: Osnovy dokazatel'noy meditsiny* [Clinical epidemiology: The Essentials]. Moscow: Media Sfera; 1998: 52–56 (in Russian).

Received 16 June 2019; Accepted 16 October 2019.

Information about the authors

Atykanov Arystanbek Orozalievich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Research and Analytics Department, International School of Medicine. 720054, Kyrgyzstan, Bishekek, Intergel'po St., 1f; e-mail: A.Atykanov@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4223-2865>.

Asymbekova Gul'nara Umetovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Eltsin, Head of the Clinic of Professor Asymbekova. 720000, Kyrgyzstan, Bishekek, Kievskaya St., 44; e-mail: asymbekova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2069>.

Masybaeva Al'bina Aktanbekovna, Researcher, Kyrgyz Research Center for Human Reproduction. 720028, Kyrgyzstan, Bishekek, 7 mikrorayon, 14/1; e-mail: dr.albisha@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1233-3713>.

For citation

Atykanov A.O., Asymbekova G.U., Masybaeva A.A. Otsenka sostoyaniya protsessov perekisnogo okisleniya lipidov i sistemy antioksidantnoy zashchity u zhenshchin s giperplasticheskimi protsessami endometriya [Lipid peroxidation and antioxidant protection system in women with endometrial hyperplastic processes]. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2019; 4: 44–49. DOI: 10.34014/2227-1848-2019-4-44-49.