

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ДИЗРЕГУЛЯЦИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ ЦИСТАДЕНОМАМИ ЯИЧНИКОВ

Лысенко М. А.^{1,2}, Дубинина В. Г.¹, Носенко Е. Н.¹

¹Университетская клиника "Центр восстановительной и реконструктивной медицины" Одесского национального медицинского университета, Одесса, maryana3004@mail.ru;

²Одесский национальный медицинский университет, Одесса

Целью работы стало изучение уровней некоторых оксидантов и антиоксидантов у пациенток с эпителиальными цистаденомами неэндометриоидного происхождения. Обследовано 40 пациенток с фолликулярными кистами яичников, 60 – с серозными цистаденомами, 60 – с муцинозными цистаденомами, а также 30 пациенток контрольной группы. Изучено содержание таких оксидантов, как диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот в плазме крови, малоновый диальдегид в эритроцитах крови и перекисный гемолиз эритроцитов. При оценке состояния антиоксидантной системы исследована общая антиокислительная активность плазмы крови, активность ферментов супероксиддисмутазы и каталазы. Авторами сделан вывод о том, что доброкачественные эпителиальные цистаденомы неэндометриоидного происхождения развиваются на фоне окислительной дизрегуляции, накопления продуктов свободнорадикального окисления и снижения активности ферментных антиоксидантов и резервов общей антиокислительной активности крови.

Ключевые слова: доброкачественные кистозные эпителиальные опухоли яичников, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная защита, оксиданты, антиоксиданты, окислительная дизрегуляция.

OXIDATIVE DYSREGULATION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH EPITHELIAL OVARIAN CYSTADENOMAS

Lysenko M. A.^{1,2}, Dubinina V. G.¹, Nosenko O. M.¹

¹Odessa National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Odessa, maryana3004@mail.ru;

²Odessa national medical university, Odessa

The aim of the work was to study the levels of some oxidants and antioxidants in patients with epithelial cystadenomas of nonendometrioid origin. The study involved 40 patients with ovarian follicular cysts, 60 – with serous cystadenomas, 60 – with mucinous cystadenomas, and 30 control group patients. The content of oxidants such as diene conjugates of unsaturated fatty acids in the blood plasma, malonic dialdehyde in blood erythrocytes and peroxide hemolysis of erythrocytes. In assessing the state of the antioxidant system it was investigated total antioxidant activity of blood plasma, the enzyme activity of superoxide dismutase and catalase. The authors concluded that the benign epithelial cystadenomas of nonendometrioid origin develop on the background of oxidative dysregulation, accumulation products of free radical oxidation and reduce the activity of enzymatic antioxidants and reserves of total blood plasma antioxidant activity.

Keywords: benign cystic ovarian epithelial tumors, free radical oxidation, antioxidant protection, oxidants, antioxidants, oxidative dysregulation.

Самую распространенную группу доброкачественных опухолей яичников представляют поверхностные эпителиально-стромальные опухоли, которые составляют приблизительно треть образований яичника и половину его доброкачественных опухолей [1, 2]. К ним относят серозные, муцинозные, эндометриоидные, чистоклеточные, переходные клеточные опухоли [9]. Наиболее распространенными эпителиальными цистаденомами яичников являются серозные и муцинозные. Серозные цистаденомы встречаются в репродуктивном возрасте в 11–15 % случаев среди всех опухолей яичников [1, 2]. Аналогичную распространенность имеют и муцинозные цистаденомы, встречаемость

которых у женщин репродуктивного возраста составляют 6,6–14,7 % от всех опухолей яичников [4].

Доброкачественные эпителиальные опухоли развиваются на фоне окислительной дисрегуляции, окислительного стресса и дисфункции восстановления ДНК [2, 8, 10].

Химически окисление определяется как удаление электронов и их редукция, так и прирост электронов [4]. Общий смысл термина оксидант – это окислитель. В реакциях свободный радикал может выступать в качестве окисляемого агента, принимая один электрон из других веществ, или в качестве восстанавливающего агента – при донации одного электрона другим веществам [5]. Термин прооксидант точно не определен; как правило, считается, что прооксидант представляет собой любое вещество, которое может генерировать реакционноспособные частицы или частицы, способные индуцировать окислительный стресс. Тем не менее антиоксидантом считается любое вещество, которое присутствует в низких концентрациях по сравнению с такими окисляемого субстрата, значительно задерживает или предотвращает окисление этого субстрата [6].

Недавние данные свидетельствуют о том, что нарушение окислительно-восстановительной сигнализации, то есть окислительная дисрегуляция, является важным аспектом окислительного стресса, иногда более важным, чем прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс или повреждение тканей, вызванное таким дисбалансом [7]. Поэтому новое определение окислительного стресса было предложено в качестве «дисбаланса между оксидантами и антиоксидантами в пользу оксидантов, что приводит к нарушению окислительно-восстановительной сигнализации и контроля и / или молекулярным повреждениям» [7]. Последствия окислительного стресса может быть от едва улавливаемых до очень серьезных (в том числе и окислительное повреждение биомолекул, нарушение передачи сигнала, мутации и гибель клеток) в зависимости от баланса между генерацией активных форм и антиоксидантной защиты [6].

Важно отметить, что окислительный стресс или внутриклеточное окислительно-восстановительное состояние участвует в активации ядерного фактора-kB (NF-kB); в частности, H₂O₂ активирует NF-kB, а антиоксиданты блокируют активацию NF-kB [3]. Активация NF-kB приводит к интенсификации процессов пролиферации, ангиогенеза и замедлению процессов апоптоза.

Работы, посвященные изучению вопросов окислительной дисрегуляции у женщин с эпителиальными цистаденомами неэдометриоидного происхождения, единичные. Поэтому целью исследования стало изучение уровней некоторых оксидантов и антиоксидантов у пациенток с эпителиальными цистаденомами неэдометриоидного происхождения.

Материал и методы исследования

Обследовано 220 пациентов репродуктивного возраста: 40 пациентов с фолликулярными кистами яичников (группа сравнения Ф), 60 – с серозными цистаденомами (группа С), 60 – с муцинозными цистаденомами (группа М), а также 30 условно соматически и гинекологически здоровых пациенток контрольной группы (группа К).

Критерии включения в исследуемые группы: репродуктивный возраст; гистологически подтвержденный диагноз фолликулярной кисты, серозной цистаденомы, муцинозной цистаденомы, цистаденокарциномы неэндометриоидного происхождения. Критерии исключения: перекрут и разрывы кистозных образований; предварительный прием гормональных препаратов накануне оперативного вмешательства; эндометриоз; метастазы первичных опухолей другого происхождения; предшествующая химиотерапия; эндокринные заболевания; сахарный диабет; системные заболевания; сопутствующие воспалительные заболевания.

Забор крови для проведения исследований осуществляли в раннюю фолликулиновую фазу после окончания менструации. Оценку состояния систем свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты проводили с помощью спектрофотометрических (на спектрофотометре СФ-46, Россия) и фотоэлектрокалориметрических методик (на фотоэлектрическом фотометре КФК-2, Россия).

Изучали содержание таких оксидантов, как диеновые конъюгаты (ДК) ненасыщенных жирных кислот в плазме, малоновый диальдегид (МДА) в эритроцитах крови, перекисный гемолиз эритроцитов (ПГЭ). Содержание в плазме крови ДК ненасыщенных жирных кислот исследовали при величине пика поглощения конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов при длине волны 233 нм. Экстинкцию МДА в эритроцитах крови регистрировали при длине волн 532 нм и 590 нм. Перекисный гемолиз эритроцитов (ПГЭ) определяли калориметрически по экстинкции внеэритроцитарного гемоглобина при сравнении спонтанного лизиса эритроцитарных мембран, вызванного водой и пероксидным окислением липидов кислородом воздуха, оценивали при длине волны 540 нм.

Для оценки состояния АОС исследовали общую антиокислительную активность (ОАОА) плазмы крови, активность ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (Ка)). Резервы антиоксидантной защиты крови в целом оценивали по показателям ОАОА плазмы методом Г. И. Клебанова и соавт. (1988), который основан на способности плазмы крови, которая анализируется, тормозить накопление активных продуктов тиобарбитуровой кислоты в суспензии желточных липопротеидов, взятой в качестве модельной системы свободнорадикального окисления. Экстинкцию регистрировали при длине волны 532 нм.

Определение активности СОД проводили методом Fridovich в модификации О. П. Макаревича и соавт. (1983), который основан на способности фермента тормозить реакцию аутоокисления адреналина в адренохром при рН 10,2. Экстинкцию регистрировали при длине волны 540 нм. Принцип использованного в работе метода спектрофотометрического измерения активности Ка в сыворотке крови основан на способности перекиси водорода образовывать при взаимодействии с раствором молибдена аммония стойкий окрашенный комплекс желтого цвета. Экстинкцию раствора измеряли при длине волны 410 нм.

Определяли индекс баланса окислительной и антиоксидантной систем (И) по формуле:

$$И = \text{МДА плазмы} / \text{ОАОА эритроцитов крови}.$$

Все пациентки с образованиями яичников были прооперированы, диагноз во всех случаях был подтвержден гистологически.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст обследованных пациентов с серозными цистаденомами составил в среднем $30,10 \pm 0,51$ лет, с муцинозными цистаденомами – $30,17 \pm 0,47$, с фолликулярными кистами – $30,43 \pm 0,57$, контрольной группы – $30,00 \pm 0,45$ и достоверно между группами не отличался. Средний диаметр кистозных образований был наибольшим при муцинозных цистаденомах – $11,97 \pm 0,81$ см. При серозных цистаденомах он равнялся $9,06 \pm 0,60$ см, при фолликулярных кистах – $7,19 \pm 0,26$ см.

Изучение состояния оксидантного гомеостаза показало, что при образованиях яичников происходит накопление продуктов свободнорадикального окисления (табл. 1), при этом уровень ДК ненасыщенных жирных кислот в плазме крови при серозных цистаденомах ($2,82 \pm 0,04$ Ед/мл) по сравнению с контрольной группой был выше в 1,35 ($p < 0,01$) раза, при муцинозных цистаденомах ($2,91 \pm 0,04$ Ед/мл) – в 1,39 ($p < 0,01$), при фолликулярных кистах ($2,52 \pm 0,05$ Ед/мл) – в 1,21 ($p < 0,01$); МДА в эритроцитах крови – соответственно в 1,84 ($12,96 \pm 0,28$ мкмоль/г белка, $p < 0,01$); в 1,86 ($13,12 \pm 0,28$ мкмоль/г белка, $p < 0,01$); в 1,54 ($10,84 \pm 0,35$ мкмоль/г белка, $p < 0,01$), что приводило к усилению ПГЭ при серозных цистаденомах – в 1,47 ($6,62 \pm 0,31$, $p < 0,01$); при муцинозных цистаденомах – в 1,53 ($6,86 \pm 0,35$, $p < 0,01$); при фолликулярных кистах – в 1,30 ($5,83 \pm 0,35$, $p < 0,01$).

Таблица 1

Характеристика некоторых показателей свободнорадикального окисления у женщин обследованных групп, М±m

Группа	ДК, Ед/мл	МДА, мкмоль/г белка	ПГЭ, %
С, n=41	$2,82 \pm 0,04$ ^{к,ф}	$12,96 \pm 0,28$ ^{к,ф}	$6,62 \pm 0,31$ ^к

М, n=47	2,91±0,04 ^{к,ф}	13,12±0,28 ^{к,ф}	6,86±0,35 ^{к,ф}
Ф, n=43	2,52±0,05 ^{к,с,м}	10,84±0,35 ^{к,с,м}	5,83±0,35 ^{к,м}
К, n=30	2,09±0,02 ^{ф,с,м}	7,05±0,20 ^{ф,с,м}	4,49±0,13 ^{ф,с,м}
<i>Норма</i>	<i>1,5-2,5</i>	<i>4-8</i>	<i>до 10 %</i>

Примечание. ^{к, ф, с, м} – разница статистически достоверна относительно показателей в группах К, Ф, С, М (p<0,05).

Концентрация ДК ненасыщенных жирных кислот в плазме крови была выше нормы у пациенток с серозными цистаденомами в 85,00 % случаев, с муцинозными цистаденомами – в 96,67 %, с фолликулярными кистами – в 50,00 %. Накопление МДА в эритроцитах крови превышало нормативные показатели у 100,00 % с серозными и муцинозными цистаденомами и у 87,50 % с фолликулярными кистами. ПГЭ был повышен относительно референтных значений у 15,00 % в группе С, у 16,67 % – в группе М, у 5,00 % – в группе Ф.

Полученные данные свидетельствуют о том, что как функциональные кистозные образования яичников, так и кистозные доброкачественные эпителиальные опухоли сопровождаются повышением накопления в крови продуктов свободнорадикального окисления, более выраженного при кистах яичников. Накопление МДА в эритроцитах крови при образованиях яичников происходит более интенсивно, чем ДК ненасыщенных жирных кислот в плазме крови.

Анализ состояния антиоксидантной системы показал, что снижение активности Ка плазмы крови относительно показателей контрольной группы при серозных цистаденомах (13,69±0,51 мкат/л) было больше в 1,25 (p<0,01) раза, при муцинозных цистаденомах (13,47±0,54 мкат/л) – в 1,27 (p<0,01), а при фолликулярных кистах (16,73±0,45 мкат/л) достоверно не отличалось. Активность СОД соответственно была снижена в группе С в 1,17 (0,081±0,004 Ед/мг белка, p<0,01) и в группе М - в 1,23 (0,077±0,004 Ед/мг белка, p<0,01) раза; в группе Ф (0,098±0,005, Ед/мг белка) не имела достоверной разницы с группой К. В результате было зарегистрировано достоверное снижение ОАОА при серозных цистаденомах в 1,19 (41,98±0,56 %, p<0,01) раза и при муцинозных цистаденомах – в 1,19 (41,68±0,61 %, p<0,01) и недостоверное при фолликулярных кистах – в 1,13 (44,08±0,88 %, p>0,05).

Таблица 2

Активность ферментных компонентов антиоксидантной системы и уровень ОАОА плазмы у обследованных женщин в раннюю фолликулиновую фазу, М±m

Группа	Каталаза, мкат/л	СОД, Ед/мг белка	ОАОА плазмы, %
С, n=41	13,69±0,51 ^{к,ф}	0,081±0,004 ^{к,ф}	41,98±0,56 ^к
М, n=47	13,47±0,54 ^{к,ф}	0,077±0,004 ^{к,ф}	41,68±0,61 ^{к,ф}
Ф, n=43	16,73±0,45 ^{с,м}	0,098±0,005 ^{с,м}	44,08±0,88 ^{к,м}
К, n=30	17,14±0,37	0,095±0,004	49,80±0,38
<i>Норма</i>	<i>10,6-23,0</i>	<i>0,050-0,150</i>	<i>45-55</i>

Примечание. ^{к, ф, с, м} – разница статистически достоверна относительно показателей в группах К, Ф, С, М (p<0,05).

Оценка распределения пациенток в зависимости от смещения показателей уровня активности ферментных компонентов антиоксидантной системы и ОАОА плазмы в раннюю фолликулиновую фазу (рис.1) относительно их референтных норм показала снижение активности Ка плазмы крови ниже нормы у 23,33 % женщин с серозными цистаденомами, у 33,33 % – с муцинозными цистаденомами и у 2,50 % с фолликулярными кистами; СОД – соответственно у 10,00 %, 15,00 % и 2,50 %; ОАОА – у 75,00 %; 75,00 % и 10,00 %. У отдельных пациенток зарегистрирована активизация ферментных антиоксидантов и ОАОА (рис. 1).

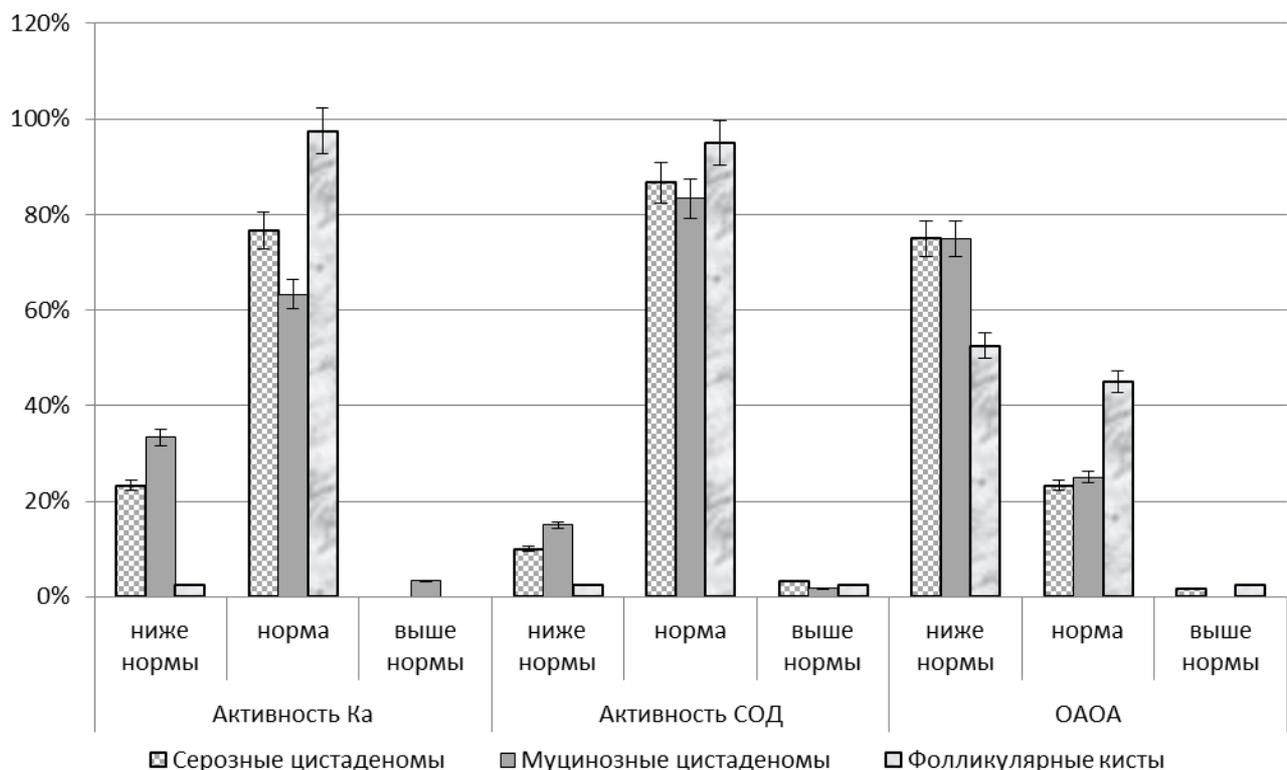


Рис. 1. Распределение пациенток в обследованных группах в зависимости от уровня активности ферментных компонентов антиоксидантной системы и ОАОА плазмы в раннюю фолликулиновую фазу

При определении индекса баланса оксидантной и антиоксидантной систем было подтверждено, что при образованиях яичников имел место выраженный дисбаланс между указанными системами с накоплением первичных и вторичных продуктов окисления и снижением активности ферментных антиоксидантов и ОАОА в крови (рис.).

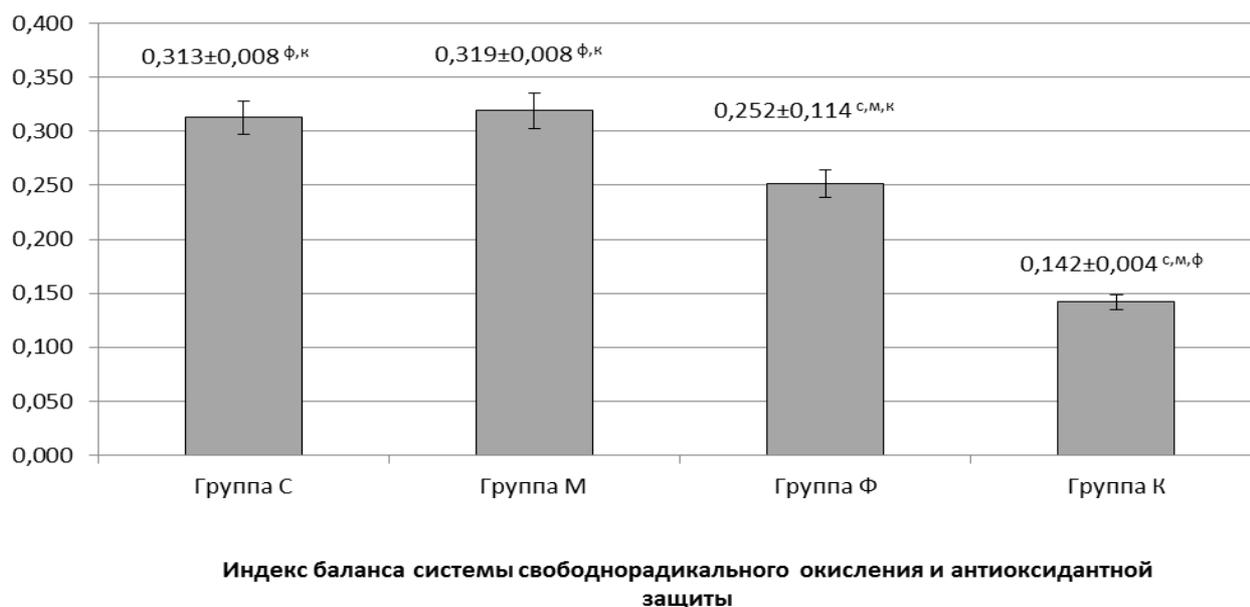


Рис.2. Индекс баланса систем свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у обследованных женщин в раннюю фолликулиновую фазу. Примечание. ф, с, м – разница статистически достоверна относительно показателей в группах Ф, С, М ($p < 0,05$)

Выводы

Доброкачественные эпителиальные цистаденомы неэндометриоидного происхождения развиваются на фоне окислительной дисрегуляции, накопления продуктов свободнорадикального окисления и снижения активности ферментных антиоксидантов и резервов общей антиокислительной активности крови.

Список литературы

1. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников [Текст]: монография / В. И. Кулаков, Р. Г. Гатаулина, Г. Т. Сухих. – М.: Триада-Х, 2005. – 256 с.

2. Носенко Е. Н. Доброкачественные кистозные образования яичников: эпидемиология, патогенез, диагностика и восстановление репродуктивного здоровья [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика МЗ Украины. – Киев, 2008. – 40 с.
3. Biswas S. K. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? [Текст] / S. K. Biswas // *Oxid Med Cell Longev.* – 2016; 2016: 5698931. doi: 10.1155/2016/5698931.
4. Brown J. Mucinous Tumors of the Ovary: Current Thoughts on Diagnosis and Management [Текст] / J. Brown, M. Frumovitz // *Curr. Oncol. Rep.* – 2014. – Vol. 16, no. 6. – P.389. doi: 10.1007/s11912-014-0389-x.
5. Effects of CAP-regimen Chemotherapy on Blood Redox Status in Patients with Ovarian Cancer [Текст] / I. I. Antoneeva, D. R. Dolgova, T. P. Gening [et al.] // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2015. – Vol. 15, no. 9. – P.1141-1147.
6. Halliwell B. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? [Текст] / B. Halliwell, M. Whiteman // *British Journal of Pharmacology.* – 2004. – Vol. 142, no. 2. – P.231–255. doi: 10.1038/sj.bjp.0705776.
7. Jones D. P. Redefining oxidative stress [Текст] / D. P. Jones // *Antioxidants and Redox Signaling.* – 2006. – Vol. 8, no. 9-10. – P.1865–1879. doi: 10.1089/ars.2006.8.1865.
8. Manifestations of oxidative stress and molecular damages in ovarian cancer tissue [Текст] / H. I. Falfushynska, L. L. Gnatyshyna, H. V. Deneha [et al.] // *Ukr. Biochem. J.* – 2015. – Vol. 87, no. 5. – P.93-102.
9. MR imaging of ovarian masses: classification and differential diagnosis [Текст] / Foti P.V., Attinà G, Spadola S. [et al.] // *Insights Imaging.* – 2016. – Vol. 7, no. 1. – P. 21-41. doi: 10.1007/s13244-015-0455-4.
10. The significance of the alteration of 8-OHdG in serous ovarian carcinoma [Текст] / Xia Xu, Yan Wang, Wenwen Guo [et al.] // *J. Ovarian Res.* – 2013. – Vol. 6. – P. 74. doi: 10.1186/1757-2215-6-74.