

УДК 618.145-008.934.586.3

СОДЕРЖАНИЕ ЭНЗИМОВ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ МАТКИ ПРИ ВНУТРИМАТОЧНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Петров Ю.А.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Исследовано содержание ферментов (щелочная и кислая фосфатазы, лактатдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа) у 78 женщин в возрасте 23-42 лет при использовании внутриматочных противозачаточных средств (ВМС) от 1 года до 12 лет. Биопсию эндометрия проводили в различные фазы менструального цикла. Исследование активности энзимов проводилось на криостатных срезах нефиксированной ткани толщиной 10 мкм, предварительно замороженных в азоте. Определение активности ЩФ и КФ проводили по методу Берстона, ЛДГ – по Гессу, СДГ – по Нахлсу. Параллельно с гистохимическим проводилось гистологическое исследование эндометрия. Визуально количественную оценку проводили по методу Астальди в модификации Павловой А.Б. Установлено, что нарушение ритма активности таких важных энзимов, как ЩФ, КФ, ЛДГ в клетках эндометрия при применении внутриматочных противозачаточных средств – это временное функциональное состояние слизистой, возникающее под воздействием внутриматочного контрацептива и, по-видимому, нарушающее процессы имплантации blastocysts в матке. Т.е. можно считать, что фактор изменения состояния эндометрия имеет место при использовании внутриматочной контрацепции и это можно рассматривать как одно из звеньев ее механизма. Однако это не исключает и другие факторы в механизме действия внутриматочных средств.

Ключевые слова: внутриматочная контрацепция, слизистая оболочка матки, щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза, лактатдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа.

THE CONTENTS OF ENZYMES IN THE MUCOSA OF THE UTERUS FOR INTRAUTERINE CONTRACEPTION

Petrov Yu.A.

Rostov State Medical University of Health Service Ministry, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

The content of Frontov (alkaline and acid phosphatase, lactate dehydrogenase, succinatdehydrogenase) in 78 women aged 23–42 years with use of intrauterine contraceptives (IUD) from 1 year to 12 years. Endometrial biopsy provodili in different phases of the menstrual cycle. The study of enzymatic activity was carried out on cryostat sections of unfixed tissue 10 μm thick, pre-sporogenic in nitrogen. Determination of the activity of alkaline phosphatase and KF was performed by the method Bertone, LDH – LDH Gessu – Nahla. In parallel with the histochemical provodilas histological examination of the endometrium. Visual quantification was performed by the method Astaldi modification Pavlova A.B. it is Established that the violation of the rhythm of activity of important enzymes like alkaline phosphatase, KF, LDH in the cells of the endometrium during the use of intrauterine devices is a temporary functional state of the mucosa caused by the intrauterine contraceptive and apparently. Violate the processes of implantation of the blastocyst in the uterus. Ie we can assume that the factor of state changes of the endometrium occurs during the use of intrauterine contraception and it can be considered as one of the links of the mechanism. However, this does not exclude other factors in the mechanism of action of intrauterine devices.

Keywords: intrauterine contraception, endometrium, alkaline phosphatase, acid phosphatase, lactate dehydrogenase, succinate dehydrogenase.

Проблема регулирования рождаемости – одна из самых актуальных проблем современного общества [3]. Сейчас во многих странах мира существует служба планирования семьи. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), планирование семьи – это обеспечение контроля репродуктивной функции для рождения только желанных детей. Часто в семье создается такая ситуация, что супруги не имеют возможность какое-то время рожать детей в связи с проблемами здоровья, материальных или других трудностей. Данные

Всемирной организации здравоохранения свидетельствуют, что только обеспечение интервалов между родами в 2–2,5 года позволяет уменьшить материнскую смертность в родах – в 2 раза, а детскую – 4 раза.

Каково же самое распространенное в нашей стране средство ограничения рождаемости? К сожалению, это аборт – самый опасный, самый унижительный и самый дорогостоящий способ. По литературным данным [6], доля женщин, которые ни разу не делали аборта, незначительна – 18–20 %.

Нет нужды доказывать, что искусственное прерывание беременности небезразлично для здоровья женщины. Аборт в 60–80 % случаев является причиной вторичного бесплодия у женщины, а в 5–17 % приводит к стойкому бесплодию [7,9]. Отдаленные последствия, такие как воспалительные процессы с исходом в бесплодие, нарушения менструальной и половой функций, внематочная беременность, недонашивание, аномалии родовой деятельности, кровотечения в родах – вот неполный список неприятностей, которые следуют за этой, на первый взгляд простой операцией [8].

Искусственные аборты отрицательно сказываются и на здоровье потомства. Они могут послужить причиной внутриутробной смерти или серьезных нарушений психики новорожденного, способствовать росту перинатальной смертности.

В нашей стране в комплексе мероприятий социального и медицинского характера по борьбе с абортами в настоящее время большое место занимает пропаганда использования эффективных противозачаточных средств [5].

Исследования последних десятилетий показали, что одним из наиболее перспективных методов предупреждения беременности являются внутриматочные средства [3]. По мнению большинства ученых, они могут стать действительной альтернативой производству искусственных абортов, так как обладают высокой эффективностью, наивысшей степенью удобства и простоты применения, а также сексуальной приемлемостью (не требуют вообще никакого участия супругов в процессе предохранения от беременности в течение ряда лет).

В последние десятилетия использование внутриматочных контрацептивов стало распространенным и популярным методом планирования семьи [7]. Подсчитано, что сейчас внутриматочными средствами пользуются 60–100 млн женщин нашей планеты [3]. Многие авторы пишут о высокой эффективности и безвредности предупреждения беременности с помощью внутриматочных контрацептивов. Например, отмечено, что в целом все виды гинекологических заболеваний, включая незапланированную беременность, у женщин, применявших внутриматочные противозачаточные средства, встречаются в 4 раза реже, чем в контрольной группе.

Исследователи изучают различные нюансы внутриматочной контрацепции [4, 8]. На фоне

внутриматочных контрацептивов ученые диагностировали в эндометрии разнообразные изменения [9,4]. Поэтому все большее внимание ученых привлекают гистохимические и биохимические исследования эндометрия при ношении внутриматочных контрацептивов. Объективным показателем функционального состояния эндометрия являются ферментные системы, в том числе такие важные ферменты, как щелочная фосфатаза (ЩФ), кислая фосфатаза (КФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), сукцинатдегидрогеназа (СДГ) [16]. Определены закономерности активности ферментов в эндометрии на протяжении нормального менструального цикла [15]. Исследования энзимных систем при внутриматочной контрацепции изучали некоторые исследователи, однако данные этих работ разноречивы [12,13].

Нами было проведено полуколичественное гистохимическое изучение активности ряда ферментных систем эндометрия при использовании инертных внутриматочных контрацептивов от 3 месяцев до 12 лет. Исследование активности ферментов проводилось на криостатных срезах нефиксированной ткани толщиной 10 мкм, предварительно замороженных в азоте. Определение активности ЩФ и КФ проводили по методу Берстона, ЛДГ – по Гессу, СДГ – по Нахлсу.

Визуально количественную оценку степени выраженности гистохимических реакций в эндометрии проводили по методу Астальди (1977) в модификации Павловой (Ахромова, 1981). Интенсивность окрашивания веществ, обнаруживаемых гистохимическими методиками, оценивали в 100 клетках по шкале: + + + – выраженная окраска, ++ – средняя интенсивность окрашивания, + – незначительная окраска, 0 – отсутствие окрашивания. Вычисляли средний гистохимический цветовой показатель (СГЦП) как частное от деления на 100 суммы произведений количества клеток на соответствующее им количество плюсов интенсивности окрашивания. Полученные данные обрабатывались статистически с использованием критерия достоверности Фишера – Стьюдента.

В контрольной группе на протяжении всей фазы пролиферации в эпителии желез обнаруживалась высокая активность ЩФ. Фермент локализовался как в апикальных, так и базальных отделах железистых клеток. В строме высокая активность ЩФ обнаруживалась только в эндотелии сосудов.

В фазе секреции наблюдалось снижение активности ЩФ. С 16–17 дня цикла активность ее значительно снижалась и выявлялась только в апикальных отделах клеток эпителия желез в виде тонкой прерывистой линии, а затем исчезала совсем. В строме активность ЩФ отмечалась в эндотелии сосудов и не претерпевала выраженных изменений на протяжении всей фазы секреции.

Изучение активности ЩФ в эндометрии при внутриматочной контрацепции показало, что

в пролиферативную фазу менструального цикла активность фермента оставалась прежней ($p > 0,05$). Секреторная фаза цикла характеризовалась понижением активности фермента сравнительно с контролем ($p < 0,05$), без изменения его локализации.

Таблица 1

Активность ЩФ в железистом эпителии эндометрия при различных сроках применения внутриматочных контрацептивов

Активность ЩФ				
Срок применения контрацептива	Стадия пролиферации		Стадия секреции	
	Число наблюдений	СГЦП	Число наблюдений	СГЦП
До введения ВМС (контроль)	7	2,451±0,03	10	1,12±0,01
3-12 мес	8	2,39±0,04	10	0,97±0,01*
13-60 мес	10	2,48±0,02	13	0,99±0,05*
61-144 мес	8	2,54±0,01	9	1,03±0,03*

* – $p < 0,05$.

Активность ЩФ в железистом эпителии эндометрия в зависимости от длительности применения внутриматочных средств представлена в табл. 1, из которой видно, что снижение активности фермента в секреторную фазу менструального цикла наблюдалось независимо от срока использования контрацептива.

Понижение активности ЩФ в эндометрии секреторной фазы менструального цикла при внутриматочной контрацепции было обнаружено рядом ученых [1,2,12,14].

Уровень активности КФ на протяжении менструального цикла в контрольной группе женщин изменялся не так значительно, как это наблюдалось в отношении ЩФ. В фазе пролиферации продукт реакции локализовался преимущественно в апикальных отделах клеток эпителия желез, в строме КФ обнаруживалась только в отдельных клетках. В фазе секреции отмечалась тенденция к увеличению активности КФ и более диффузное ее распространение в цитоплазме клеток.

Таблица 2

Активность КФ в железистом эпителии эндометрия при различных сроках применения внутриматочных контрацептивов

Активность КФ				
Срок применения контрацептива	Стадия пролиферации		Стадия секреции	
	Число наблюдений	СГЦП	Число наблюдений	СГЦП
До введения контрацептива (контроль)	7	1,674±0,02	10	2,124±0,03
3-12 мес	7	2,054±0,01*	8	2,184±0,04
13-60 мес	12	1,984±0,07*	11	2,23±0,08
61-144 мес	8	2,01±0,05*	9	2,174±0,01

* – $p < 0,05$.

При использовании внутриматочных контрацептивов локализация фермента не отличалась от исходной, но было отмечено увеличение активности КФ в пролиферативную фазу менструального цикла ($p < 0,05$). В секреторную фазу активность КФ оставалась на уровне контрольных данных. Описанные изменения активности КФ в эндометрии при применении внутриматочных контрацептивов возникали в течение первого года ношения и сохранялись при более длительном их использовании (табл. 2).

Сходные результаты были получены при других исследованиях [10,13]. Однако исследуя динамику активности КФ после введения медьсодержащих контрацептивов, некоторые ученые наблюдали и снижение активности фермента в секреторную фазу, что дает возможность рассматривать это как эффект меди, добавляемой к контрацептиву [13].

Для оценки активности процесса гликолиза проводилось гистохимическое определение активности ЛДГ. Уровень активности ЛДГ на протяжении менструального цикла в контрольной группе женщин изменялся значительно. В фазе пролиферации ЛДГ локализовалась в цитоплазме клеток эпителия желез, в клетках стромы отмечалась незначительная реакция. В начале фазы секреции определялась тенденция к изменению локализации ЛДГ в цитоплазме клеток желез эндометрия. Если в фазе пролиферации активность ЛДГ отмечалась диффузно, то с появлением секреторных преобразований была наибольшей в апикальных отделах клеток эпителия желез. В средней стадии секреции уровень активности ЛДГ начинал повышаться как в клетках железистого эпителия, так и в клетках стромы.

Таблица 3

Активность ЛДГ в железистом эпителии эндометрия при различных сроках применения внутриматочных контрацептивов

Активность ЛДГ				
Срок применения контрацептива	Стадия пролиферации		Стадия секреции	
	Число наблюдений	СГЦП	Число наблюдений	СГЦП
До введения контрацептива (контроль)	7	1,80±0,01	10	2,35±0,03
3-12 мес	7	1,45±0,01*	9	1,96±0,09*
13-60 мес	12	1,72±0,05*	12	2,13±0,06*
61-144 мес	9	1,69±0,07*	11	2,19±0,07*

* – $p < 0,05$.

При использовании внутриматочных контрацептивов в пролиферативную фазу менструального цикла уровень активности ЛДГ снижался относительно исходных данных ($p < 0,05$). Секреторная фаза цикла также характеризовалась более низким уровнем активности ЛДГ сравнительно с контрольными циклами ($p < 0,05$).

Понижение активности ЛДГ в эндометрии обеих фаз менструального цикла не зависело от длительности внутриматочной контрацепции. Сниженный уровень активности ЛДГ (табл. 3) определялся как при непродолжительном использовании внутриматочных средств (до 1 года), так и при среднедопустимых сроках применения (1–5 лет), а также при длительном ношении внутриматочных контрацептивов (более 5 лет).

Таким образом, в эндометрии женщин, применяющих полиэтиленовые внутриматочные контрацептивы, имелось снижение активности ЛДГ в обе фазы менструального цикла.

Изучение активности СДГ в контрольной группе женщин показало, что на протяжении фазы пролиферации продукт реакции распределялся диффузно в цитоплазме клеток эпителия желез. В клетках стромы отмечалась лишь следовая реакция. При переходе эндометрия из фазы пролиферации в фазу секреции происходило изменение локализации продукта реакции в цитоплазме клеток железистого эпителия. Начиная со средней стадии фазы секреции уровень активности СДГ в отличие от ЛДГ изменялся незначительно как в клетках эпителия желез, так и в клетках стромы.

Таблица 4

Активность СДГ в железистом эпителии эндометрия при различных сроках применения внутриматочных контрацептивов

Активность СДГ		
Срок	Стадия пролиферации	Стадия секреции

применения контрацептива	Число наблюдений	СГЦП	Число наблюдений	СГЦП
До введения контрацептива (контроль)	7	1,28±0,01	10	1,39±0,02
3-12 мес	7	1,30±0,03	9	1,32±0,04
13-60 мес	12	1,24±0,02	12	1,35±0,03
61-144 мес	9	1,31±0,02	11	1,42±0,01

* – $p < 0,05$.

На фоне применения внутриматочных противозачаточных средств средний гистохимический цветовой показатель СДГ не претерпевал серьезных изменений (табл. 4), что соответствует результатам других исследований [10]. Локализация продукта реакции также оставалась прежней.

При гистохимических исследованиях эндометрия (штрих-биопсия) через 6 мес после удаления контрацептива у большинства из них (15 из 18 женщин) было отмечено нормальное содержание ферментов в слизистой оболочке матки. Поэтому выявленное изменение активности энзимов при использовании внутриматочных средств можно рассматривать как преходящее состояние эндометрия, появляющееся под влиянием контрацептива. Подобного мнения придерживаются и другие ученые [2].

Таким образом, диагностированное нарушение ритма активности таких важных ферментов, как ЩФ, КФ, ЛДГ в клетках эндометрия при применении внутриматочных противозачаточных средств – это временное функциональное состояние слизистой, возникающее под воздействием внутриматочного контрацептива и, по-видимому, нарушающее процессы имплантации бластоцисты в матке.

Список литературы

1. Ежова Л.С., Антипова Н.Б. Влияние внутриматочных средств контрацепции на ферментные системы эндометрия //Акушерство и гинекология. – 1999. – № 2. – С. 10-13.
2. Железнов Б.И. Структурные и гистохимические особенности эндометрия женщин при применении внутриматочных контрацептивов различного типа / Б.И. Железнов, Л.С. Ежова, Н.Б. Антипова //Акушерство и гинекология. – 1999. – № 7. – С. 43-45.
3. Кузнецова И.В. Современная внутриматочная контрацепция // Гинекология. – 2012. № 4. – С.62–67.
4. Петров Ю.А. Воздействие продолжительной внутриматочной контрацепции на

эндометрий // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25101>.

5. Петров Ю.А. Информированность студентов медицинского вуза в вопросах контрацепции // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 5-5. – С.751-753.

6. Петров Ю.А., Байкулова Т.Ю. Современные представления о проблеме искусственного прерывания беременности (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 8-5. – С. 727-731.

7. Петров Ю.А. Состояние эндо- и эктоцервикса женщин, применяющих внутриматочную контрацепцию // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=252311>.

8. Петров Ю.А. Результаты иммуно-микробиологической составляющей в генезе хронического эндометрита // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – № 3. – С. 50-53.

9. Радзинский В.Е. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, Е.А. Калинина, Д.В. Широкова, М.Л. Полина // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. – № 1. – С.27-34.

10. Черкашина В.С. Результаты применения внутриматочных контрацептивов // Акушерство и гинекология. – 1993. – № 10. – С. 35-37.

11. Dallenbach-Hellweg G. Histopathology of the Endometrium. – Berlin, 1995. – 215с.

12. Hagenfeldt K. Intrauterine contraception / Influence on endometrial acied and alkaline phosphatase beta-glucuronidase and lacticdehydrogenase activies // Contraception. – 2008. – № 3. – P.191-207.

13. Johannisson E. Recent developments with IUD // Contraception. – 2003. – № 2. – P. 99.

14. Nilsson O. Ultrastructural sings of on interference in carbohydrate metabolism of human endometrium produced by IUD // Acta. Obstet. Gynekc Scand. – 2014. – № 5. – P. 130-147.

15. Robles F. Amylase, Glycogen Syntetase and Phosphorylase in the human endometrium influence of the cycle and of the Cu-T device / Robles F., Lopes de la Osa, Lerner E.V. // Contraception. – 2002. – № 5. – С.373-384.