

## СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ПОЛИПОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Гайдуков С.Н.<sup>1</sup>, Костюшов В.Е.<sup>1</sup>, Костюшов Е.В.<sup>1</sup>, Арутюнян А.Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Ленинградской области «Сертоловская городская больница», Сертолово, e-mail: sert.cgb@mail.ru

Изучались антиоксидантный статус и маточный кровоток у больных с полипами эндометрия. Обследованы 165 женщин репродуктивного возраста. Из них 150 с полипами эндометрия и 15 практически здоровых женщин, составивших контрольную группу. Определялись биохимические параметры прооксидантных и антиоксидантных систем в сыворотке крови, соотношением которых оценивался антиоксидантный статус у пациенток с полипами эндометрия. Наряду с этим проводили цветное доплеровское картирование с доплерометрией в маточных, аркуатных, радиальных и базальных артериях. Определение параметров, характеризующих маточный кровоток, у всех женщин контрольной группы и у больных с полипами эндометрия проводили в динамике менструального цикла. Для качественного анализа использовались следующие показатели: систоло-диастолическое отношение, индекс резистентности, индекс пульсации. Выявленные нарушения в антиоксидантном статусе, характеризующиеся интенсификацией процессов свободно-радикального окисления, на фоне снижения наиболее значимых компонентов пула антиоксидантной системы, которые играют важную роль в генезе функциональных и морфоструктурных изменений в эндометрии матки. На основании полученных данных нами систематизированы представления о механизмах развития полипов эндометрия, что открывает широкий спектр возможностей использования антиоксидантных медикаментозных препаратов в качестве средств заместительной терапии с целью нормализации антиоксидантного статуса.

Ключевые слова: полипы, антиоксидантный статус, оксидативный дистресс, пролиферация, апоптоз, ангиогенез

## SYSTEMATIC IDEAS ABOUT THE PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF ENDOMETRIAL POLYPS

Gaidukov S.N.<sup>1</sup>, Kostyushov V.E.<sup>1</sup>, Kostyushov E.V.<sup>1</sup>, Arutyunyan A.F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>GBUZ of the Leningrad region «Sertolovskaya city hospital» Sertolovo, e-mail: sert.cgb@mail.ru

Antioxidant status and uterine blood flow were studied in patients with endometrial polyps. 165 women of reproductive age were examined. Of them — 150 with endometrial polyps and 15 healthy women who made up the control group. Biochemical parameters of prooxidant and antioxidant systems in blood serum were determined, the ratio of which was estimated antioxidant status in patients with endometrial polyps. In addition, color Doppler mapping with Doppler in uterine, arquate, radial and basal arteries was performed. Determination of parameters characterizing the uterine blood flow in all women of the control group and in patients with endometrial polyps was carried out in the dynamics of the menstrual cycle. For qualitative analysis the following indicators were used: systolic-diastolic ratio, resistance index, pulsation index. The revealed violations in antioxidant status, characterized by intensification of free radical oxidation processes, against the background of reduction of the most significant components of the antioxidant system pool, which play an important role in the Genesis of functional and morphostructural changes in the endometrium of the uterus. Based on the obtained data, we systematized the understanding of the mechanisms of development of endometrial polyps, which opens up a wide range of opportunities for the use of antioxidant drugs as a means of replacement therapy to normalize the antioxidant status.

Keywords: polyps, antioxidant status, oxidative distress, proliferation, apoptosis, angiogenesis

Полипы эндометрия (ПЭ) матки занимают важное место в структуре гинекологических заболеваний и представляют актуальную проблему. Эндометриальные полипы являются распространенной патологией женских половых органов среди различных возрастных групп [1–3]. Однако вопрос о причинах возникновения и генезе полипов эндометрия до сих пор остается дискуссионным и во многих аспектах нерешенным [2, 4, 5].

Вместе с тем для клинической практики огромный интерес представляет прежде всего определение преморбидного фона и факторов риска, предшествующих и способствующих развитию полипов эндометрия. Так, например, при изучении преморбидного фона представляется целесообразным выявлять не только экзогенные (средовые), но и эндогенные факторы риска, которые, по данным литературы, способствуют возникновению полипов эндометрия и во многом определяют характер клинического течения и исход патологии [3, 5, 6].

Признавая очевидность многофакторности этиологии полипов эндометрия матки, можно предположить, что их патогенные эффекты на молекулярном уровне имеют общебиологическую основу, обусловленную процессами свободно-радикального окисления (СРО) в целом и перекисным окислением липидов (ПОЛ) в частности, которые в условиях нормального функционирования организма выступают факторами, регулирующими структурную кинетику тканей, а в патологических условиях на фоне снижения буферной емкости пула компонентов многокомпонентной антиоксидантной системы организма (АОС), напротив, определяют его повреждения [7–9].

Целью работы явилось изучение антиоксидантного статуса организма и маточного кровотока в генезе механизмов развития полипов эндометрия.

**Материал и методы исследования.** Обследованы 165 женщин репродуктивного возраста, из них 150 с полипами эндометрия и 15 практически здоровых женщин, которые составили контрольную группу.

Критериями включения в исследование 150 пациенток явились: наличие полипов эндометрия, подтвержденных гистологически, и репродуктивный возраст.

Клиническими проявлениями патологии в основной группе (150 пациенток с полипами эндометрия) были перименструальные кровянистые выделения из половых путей, обильные и длительные менструации, болевые ощущения различной степени выраженности внизу живота, ациклические кровотечения.

Критериями исключения больных из исследования являлись: злокачественный патологический процесс в органах репродуктивной системы или другой локализации, гормонпродуцирующие опухоли яичников, миомы матки и аденомиоз, а также беременность и лактация.

Изучались биохимические параметры прооксидантных и антиоксидантных факторов, соотношением которых оценивался антиоксидантный статус пациенток, в частности показатели антирадикальной активности (АРА) и малонового диальдегида (МДА), характеризующие интенсивность процессов свободно-радикального окисления (СРО) и перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также содержания сульфгидрильных (SH) и

дисульфидных (SS) групп, аскорбиновой кислоты (АК) и суммы ее окисленных форм (ОФ) с вычислением тиолдисульфидного (SH/SS) и аскорбатного (АК/ОФ) коэффициентов. Наряду с этим определяли концентрацию  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТФ) и суммарный интегральный показатель антиоксидантной защиты (ИП АОЗ) в сыворотке крови, характеризующий состояние пула антиоксидантной системы.

Ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией проводилось с помощью ультразвукового диагностического прибора Sonoline G40 фирмы «Siemens» по стандартному протоколу. Цветное доплеровское картирование с доплерометрией проводили в маточных, аркуатных, радиальных и базальных артериях. Определяли параметры кровотока (см/с), в частности А – максимальную систолическую скорость, В – конечную диастолическую скорость и С – среднюю скорость кровотока. Вместе с тем определяли систоло-диастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР) и пульсации (ПИ) [10].

Гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала с последующей резекцией основания полипа проводилась с помощью видеозендоскопического оборудования «Olympus» (Япония).

Морфотип полипов эндометрия определяли в соответствии с гистологической классификацией ВОЗ (1994) опухолей женского полового тракта.

Цифровой материал обработан статистически с использованием пакета прикладных программ «MicrosoftAccess» фирма MicrosoftCorporation (USA) на персональном компьютере IntelCore i-5, 2.4 GHz, 16Gb ОЗУ и портативном компьютере Toshiba. За уровень статистического значения было принято  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Полученные в результате исследования данные приведены в таблице. Как видно из приведенных в таблице данных, у больных с ПЭ выявлено снижение показателей АРА на 28,52% по сравнению с контролем. При этом уровень МДА в сыворотке крови больных с ПЭ был на 37,23% выше по сравнению с аналогичным показателем у женщин контрольной группы.

Показатели окислительно-восстановительного равновесия в тиол-дисульфидной и аскорбатной системах крови больных характеризовались снижением содержания восстановленных форм небелковых SH-групп – на 16,46%, белковых SH-групп – на 25,31% и АК – на 27,04% и повышением концентрации окисленных форм: небелковых SS-групп – на 43,48%, белковых SS-групп – на 29,43% и ОФ аскорбиновой кислоты – на 29,68% по сравнению с контролем. Наиболее отчетливо это проявляется в уменьшении величин тиолдисульфидного и аскорбатного коэффициентов: небелкового SH/SS – на 39,18%, белкового SH/SS – на 41,45% и аскорбатного АК/ОФ – на 44,21% по сравнению с показателями в

контрольной группе. Аналогичные по направленности и характеру изменения были выявлены в содержании  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови больных с полипами эндометрия. Так, по сравнению с контролем выявлено снижение содержания  $\alpha$ -ТФ на 21,62% в сыворотке крови больных. Наряду с этим у больных с ПЭ в сыворотке крови по сравнению с контролем было выявлено снижение на 31,01% величины интегрального показателя антиоксидантной защиты (ИП АОЗ).

Биохимические параметры антиоксидантного статуса в крови больных с полипами эндометрия до оперативного вмешательства

Показатель	Группы обследованных	
	Контроль практически здоровые n=15	Больные с полипами эндометрия n=150
<b>ПОКАЗАТЕЛИ ИНТЕНСИВНОСТИ ПРОЦЕССОВ СРО И ПОЛ</b>		
<b>АРА (D)</b>	5,68 ± 0,22	4,06 ± 0,11***
<b>МДА (усл. ед.)</b>	46,52 ± 0,92	63,84 ± 0,87***
<b>ПОКАЗАТЕЛИ КОМПОНЕНТОВ ПУЛА АОС</b>		
<b>Водорастворимые компоненты</b>		
Тиолдисульфидная окислительно-восстановительная система (ммоль/л)		
Небелковые		
<b>SH-группы</b>	1,58 ± 0,12	1,32 ± 0,14
<b>SS-группы</b>	0,46 ± 0,05	0,66 ± 0,08*
<b>SH/SS-коэф.</b>	3,42 ± 0,38	2,08 ± 0,06***
Белковые		
<b>SH-группы</b>	16,28 ± 0,88	12,16 ± 0,82**
<b>SS-группы</b>	5,81 ± 0,32	7,52 ± 0,41**
<b>SH/SS-коэф.</b>	2,78 ± 0,38	1,61 ± 0,24*
Аскорбатная окислительно-восстановительная система (мкг/л)		
<b>АК</b>	9,21 ± 0,47	6,72 ± 0,39***
<b>ОФ</b>	5,12 ± 0,37	6,64 ± 0,45*
<b>АК/ОФ коэф.</b>	1,81 ± 0,24	1,01 ± 0,21*
<b>Жирорастворимые компоненты (мкмоль/л)</b>		
<b><math>\alpha</math>-токоферол</b>	26,18 ± 0,86	20,52 ± 0,68***
<b>Общий интегральный показатель антиоксидантной защиты, (моль/л)</b>		
<b>ИП АОЗ</b>	1,58 ± 0,12	1,09 ± 0,14*

Примечание: \* — отличие от контроля достоверно при  $p < 0,05$ ; \*\* — при  $p < 0,01$ ; \*\*\* — при  $p < 0,001$ .

Эти данные свидетельствуют о том, что у больных с ПЭ имеют место нарушения в антиоксидантном статусе организма, характеризующиеся интенсификацией процессов СРО на фоне снижения наиболее значимых компонентов пула неферментативного звена антиоксидантной системы организма.

Наряду с этим нами проведен сравнительный анализ доплерометрических показателей (ДП) кривых скоростей кровотока (КСК) в маточных, аркуатных, радиальных и базальных артериях у обследованных пациенток с ПЭ и у практически здоровых женщин,

составивших контрольную группу.

При сравнении доплерометрических параметров кровотока у больных с ПЭ с аналогичными показателями женщин контрольной группы были обнаружены изменения, характеризующиеся повышением конечной диастолической и средней скорости кровотока в маточных артериях. Так, в частности, максимальная систолическая скорость кровотока (А) была ниже по сравнению с аналогичными показателями у женщин контрольной группы. Наряду с этим наблюдалось более низкое сопротивление кровотоку, о чем свидетельствует снижение систоло-диастолического отношения, индексов резистентности и пульсации. Указанные полученные параметры при сравнении с показателями контрольной группы оказались статистически недостоверными. Подобные изменения доплерометрических параметров, характеризующих кровотоки в маточных артериях, наблюдались у больных с ПЭ и в аркуатных артериях. При этом в радиальных артериях значения конечной диастолической скорости кровотока В ( $5,83 \pm 0,40$  см/с) были на 56,43% выше, чем у женщин контрольной группы ( $2,54 \pm 0,24$  см/с), а максимальная систолическая А ( $14,05 \pm 1,16$  см/с) и средняя скорость кровотока С ( $8,78 \pm 0,49$  см/с) были выше аналогичных показателей у женщин контрольной группы на 39,01% А ( $8,57 \pm 2,07$  см/с) и на 50,91% С ( $4,31 \pm 0,71$  см/с) соответственно. При этом наблюдалось более низкое сопротивление кровотоку в радиальных артериях, что выражалось достоверно низкими значениями систоло-диастолического отношения (СДО)  $2,40 \pm 0,18$  и  $2,99 \pm 0,12$  ( $p < 0,01$ ); индексов резистентности (ИР)  $0,58 \pm 0,01$  и  $0,66 \pm 0,01$  ( $p < 0,01$ ) и пульсации (ПИ)  $0,92 \pm 0,03$  и  $1,16 \pm 0,03$  ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Подобные изменения доплерометрических параметров, характеризующих кровотоки в радиальных артериях, наблюдались у больных с ПЭ и в базальных артериях.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что у больных с ПЭ по сравнению с женщинами контрольной группы отмечалось достоверное снижение индексов сосудистой резистентности в радиальных и базальных артериях, что свидетельствует об увеличении кровотока и васкуляризации в эндо-миометрии в этом участке.

Анализ литературы и результаты наших исследований позволяют расширить представления о механизмах генеза изучаемой патологии.

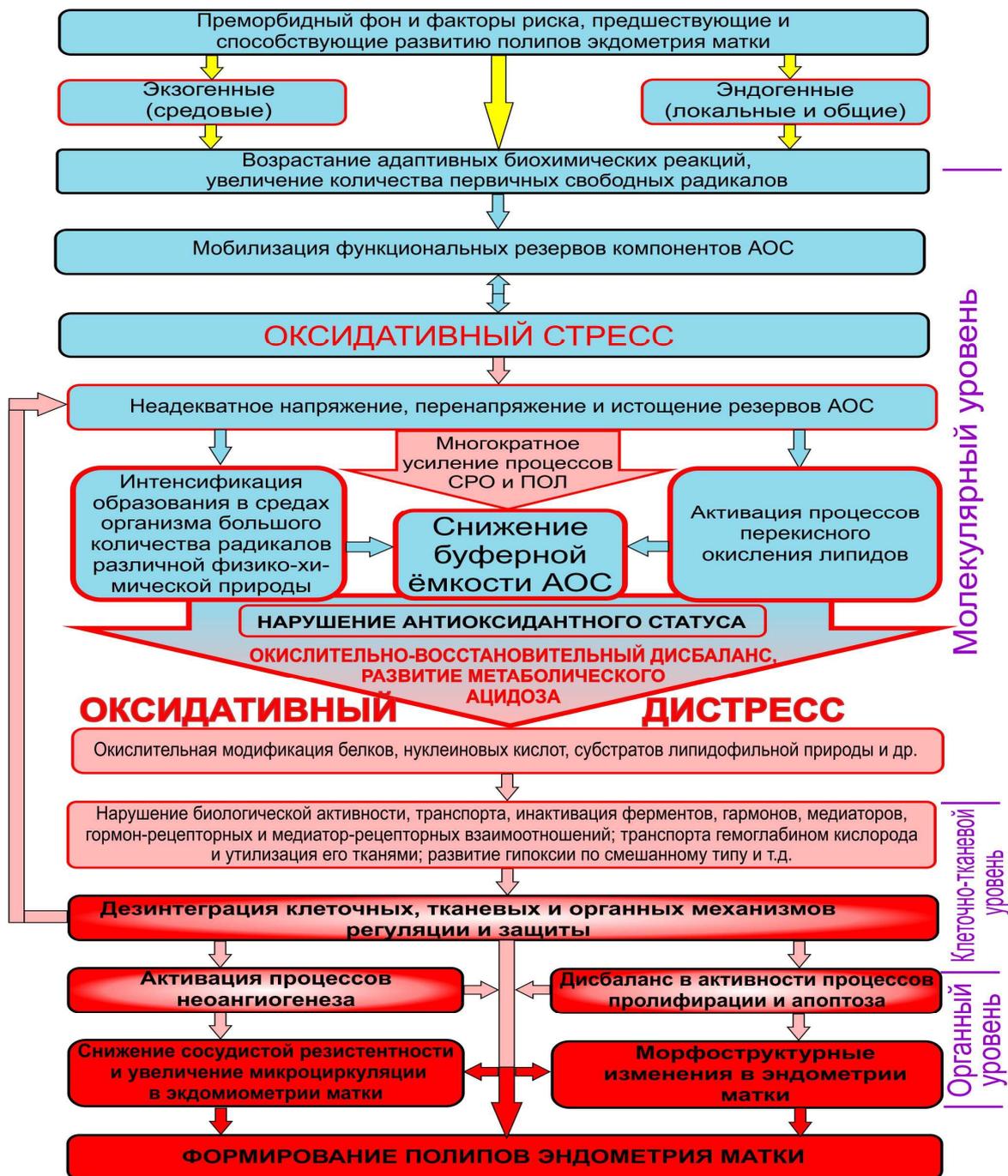
Вместе с тем до сегодняшнего дня остается без ответа вопрос: за счет каких конкретных механизмов, за счет какой цепи явлений адаптированный организм женщин превращается в неадаптированный, следствием чего является развитие патологического процесса [11].

По мнению В.В. Соколовского [12], одним из основных научно-методологических и методических подходов к решению путей поисков ответов на этот и иные вопросы,

касающиеся молекулярных механизмов развития патологических процессов, является использование наиболее значимых концепций современной биохимии. По нашему мнению, одной из них является предложенная академиком РАМН Айлмазяном Э.К. с соавт. [13] современная концепция «Общебиологическая значимость процессов СРО и антиоксидантной недостаточности в генезе патологических состояний». Исходя из изложенного мы считаем обоснованным и целесообразным использование указанной концепции для объяснения роли и значения выявленных нами нарушений в антиоксидантном статусе организма женщин в генезе полипов эндометрия.

По нашему мнению (рисунок), при действии факторов риска в организме женщин возрастает интенсивность адаптивных биохимических реакций, результатом побочного действия которых является увеличение количества первичных свободных радикалов.

Последние инициируют образование перекисных соединений. При этом как свободные радикалы, так и перекисные соединения в силу высокой электрофильности способны вызывать окислительную модификацию различных биосубстратов и оказывать повреждающее действие на клетку. Проявлению их патогенного действия препятствует многокомпонентная антиоксидантная система организма, имеющая непосредственное отношение к молекулярным механизмам неспецифического гомеостаза [11, 13]. По нашему мнению, после действия патогенных факторов происходит увеличение буферной емкости АОС на основе готовых физиологических механизмов за счет мобилизации функциональных резервов компонентов АОС (начальный этап – срочная адаптация). В дальнейшем увеличение мощности АОС до уровня, диктуемого средой, обусловлено активацией синтетических процессов низкомолекулярных соединений различных белков, нуклеиновых кислот, липидов, углеводов и др. По-видимому, происходит переход из срочной адаптации в долговременную, в которой включается генетический аппарат и активируется синтез биологически активных соединений, обладающих антиоксидантным действием.



Систематизированные представления о патофизиологических механизмах развития полипов эндометрия

В последующем образование большого количества свободных радикалов и перекисных соединений вызывает гомеостатические изменения, которые можно охарактеризовать как состояние оксидативного стресса, основная роль которого при воздействии патогенных факторов на данном этапе заключается в усилении адаптивной возможности организма на основе автоматической саморегуляции. Образование в средах

организма большого количества свободных радикалов и перекисных соединений на фоне оксидативного стресса вызывает неадекватное напряжение, перенапряжение и истощение резервов АОС [11, 14].

При этом многократное усиление процессов СРО, с одной стороны, и несостоятельность компонентов пула АОС – с другой, приводят к снижению буферной емкости АОС. Выявленным нами окислительно-восстановительным дисбалансом в соотношении прооксидантной и антиоксидантной систем обуславливается нарушение антиоксидантного статуса. По сути, на фоне развития метаболического ацидоза оксидативный стресс приобретает роль патогенного фактора и переходит в оксидативный дистресс.

В дальнейшем увеличение свободных радикалов, перекисей и других окисляющих соединений приводит к еще более выраженной дисфункции компонентов АОС и систем естественной детоксикации. Следствием этого является дезинтеграция механизмов регуляции и защиты. Так создается порочный круг, усугубляющий нарушения гомеостаза и степень выраженности патологического процесса.

На этом фоне происходит дисбаланс в активности процессов пролиферации, апоптоза и ангиогенеза [15].

**Заключение.** Таким образом, на фоне нарушения антиоксидантного статуса дисбаланс в процессах пролиферации и апоптоза, с одной стороны, и активация механизмов неоангиогенеза – с другой, составляют важное звено в патофизиологических механизмах формирования полипов эндометрия матки. Вышеизложенное позволяет предположить, что механизмы развития патологического процесса при воздействии патогенных факторов во многом обусловлены мощностью систем антиоксидантной защиты. При этом выраженность клинических, биохимических, функциональных и морфоструктурных проявлений определяется глубиной нарушения окислительно-восстановительного баланса. На основании полученных данных нами систематизированы представления о механизмах развития полипов эндометрия, что открывает возможность использования антиоксидантных медикаментозных препаратов в качестве средств заместительной терапии с целью нормализации антиоксидантного статуса.

### Список литературы

1. Рудакова Е.Б. Внутриматочная патология. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 80 с.
2. Кулаков В.И., Манухин И.Б., Савельева Г.М. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1088 с.

3. Радзинский В.Е. Женская консультация: руководство. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 472 с.
4. Попов Э.Н. Доброкачественные пролиферативные заболевания матки у женщин репродуктивного возраста: патогенез и принципы лечения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2014. 39 с.
5. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 88 с.
6. Лобеева Н.В., Цветикова Л.Н., Атякшин Д.А. Адаптация функциональных систем при действии на организм экзогенных физических и химических факторов: нейроиммуноэндокринологические аспекты // Прикладные информационные аспекты медицины. 2016. Т 19. № 3. С.124-133.
7. Журавлев А.И., Зубкова С.М. Антиоксиданты. Свободнорадикальная патология, старение. М.: Белые альвы, 2014. 304 с.
8. Резников А.Г., Полумбрик О.М., Бальон Я.Г., Полумбрик М.О. Про- и антиоксидантная системы и патологические процессы в организме человека // Вестник Национальной академии наук Украины. 2014. № 10. С. 17-29.
9. Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Черасов А.Д. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека // Экология человека. 2013. № 7. С. 50-58.
10. Костюшов В.Е., Арутюнян А.Ф., Гайдуков С.Н., Терскова Т.В. Особенности доплерометрических показателей при различных морфологических формах полипов эндометрия // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20. № 5. С. 15-19.
11. Абрамченко В.В. Фармакотерапия гестоза: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2005. 477 с.
12. Соколовский В.В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальные воздействия // Вопросы медицинской химии. 1988. № 6. С. 2-11.
13. Айламазян Э.К., Костюшов Е.В., Джанашия М.М., Омелянюк Е.В. Антиоксиданты в физиологических и патологических процессах жизнедеятельности организма. СПб.: Петрополис, 2001. 64 с.
14. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Доренская М.А., Власова Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012. Т 32. № 1. С. 58-66.
15. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.:

МЕДПРАКТИКА-М, 2010. 467 с.