

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Грушевская Юлия Витальевна

**ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
С ЭНДОМЕТРИОЗОМ НА ФОНЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ
И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ**

1.5.4. Биохимия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Быков Илья Михайлович

Краснодар – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
 ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	 11
1.1 Основы патофизиологии эндометриоза	12
1.2 Окислительный стресс и эндометриоз	16
1.3 Современные подходы к терапии эндометриоза	23
1.4 Особенности сочетанного течения анемии на фоне эндометриоза	27
 ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	 31
2.1 Дизайн исследования	31
2.2 Дизайн лабораторной части исследования	36
2.2.1 Общеклинические лабораторные исследования	36
2.2.2 Лабораторные исследования окислительного гомеостаза	37
2.2.3 Статистический анализ данных	44
 ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АДЕНОМИОЗОМ НА ФОНЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ	 45
3.1 Общелабораторные характеристики течения аденомиоза на фоне железодефицитной анемии	45
3.2 Особенности нарушений окислительного гомеостаза в крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии	49
 ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АДЕНОМИОЗОМ НА ФОНЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ	 56
4.1 Влияние антиоксидантной терапии на изменения метаболического профиля больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии	56

4.2 Влияние антиоксидантной терапии на изменения прооксидантно-антиоксидантного статуса крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии	61
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	69
5.1. Анализ влияния степени тяжести железодефицитного состояния на метаболические нарушения в крови больных эндометриозом тела матки	69
5.2. Анализ эффективности антиоксидантной терапии метаболических нарушений в крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	85
Выводы	96
Практические рекомендации	98
Перспективы дальнейшей разработки темы	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	119
ПРИЛОЖЕНИЕ – АКТЫ ВНЕДРЕНИЯ	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Эндометриоз – это одно из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний женской репродуктивной системы, распространенность которого составляет 10–5 % от общего числа женщин и достигает 30–45 % у девушек, страдающих бесплодием. Примерно 30–50 % женщин, страдающих от этого заболевания, испытывают хроническую тазовую. Эндометриоз представляет собой патологическое разрастание ткани эндометрия за пределами полости матки и сопровождается хронической воспалительной реакцией [20, 38]. Несмотря на то, что данное заболевание было впервые детально описано в 1860 году, его этиология и патогенез остаются не до конца ясными. Этиология заболевания представляет собой сложный комплекс, основанный на нескольких ключевых теориях: денервационной, трансплантационной, экзогенной (токсической), реинервационной, метапластической, генетической, гормональной, стрессовой и других [27, 128]. Несмотря на прогресс развития настоящих методов медикаментозного лечения и разработку новых модуляторов гонадотропин-рилизинг-гормона, ингибиторов ароматазы, селективных модуляторов рецепторов эстрогена и прогестерона, а также противовоспалительных средств, у некоторых пациентов заболевание оказывается устойчивым к лекарственным препаратам. Такие ситуации могут потребовать оперативного вмешательства, что также негативно сказывается на качестве жизни пациентов [60, 137]. Поэтому имеет перспективу обоснование и разработка новых терапевтических мишеней и лекарственных препаратов, таких как антиоксиданты, ингибиторы киназ, эпигенетические модификаторы, микроРНК. Это требует прежде всего дальнейших детальных исследований патофизиологии различных форм эндометриоза, в том числе аденомиоза.

Степень разработанности темы

В настоящее время принято считать, что центральную роль в развитии и прогрессировании эндометриоза тела матки играет воспаление. В частности,

аденомиоз характеризуется воспалительным процессом, связанным с избыточной продукцией ряда провоспалительных факторов, таких как простагландины, металлопротеиназы, цитокины и хемокины [24, 25]. Кроме того, рост и адгезия клеток эндометрия находится в значительной зависимости от баланса генерации и нейтрализации токсичных форм кислорода и других свободных радикалов [130, 131]. Роль окислительного стресса в распространении и развитии эндометриоза хорошо описана и подробно изучена во многих научных исследованиях, которые подтверждают наличие дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе [45, 122, 130]. Активные формы кислорода являются посредниками, образующимися при нормальном кислородном обмене, и являются медиаторами воспаления, которые, как известно, модулируют пролиферацию клеток и оказывают ряд токсических эффектов. Нарушения обменных процессов железа и оксигенации тканей, наблюдаемые при железодефицитной анемии, способствуют усилению свободнорадикальных процессов. Анемия является одним из наиболее распространенных осложнений аденомиоза, что связано с увеличенными потерями крови во время менструаций [19]. Вопрос становления и течения железодефицитных состояний у больных аденомиозом однозначно актуален, однако проблема взаимного влияния этих двух патологических процессов не проработана. В качестве ключевого патогенетического звена следует рассматривать окислительный стресс. Поэтому в нашей работе основное внимание было уделено анализу изменения показателей антиоксидантной системы и маркеров окислительного стресса у пациентов с аденомиозом на фоне железодефицитной анемии и терапии с использованием препаратов антиоксидантной направленности действия.

Цель исследования – определить особенности биохимических нарушений у пациентов с эндометриозом тела матки, страдающих от железодефицитной анемии, а также оценить эффективность антиоксидантной терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить воздействие железодефицитной анемии и её степени тяжести на выраженность метаболических нарушений и активность воспалительного процесса у пациентов с эндометриозом тела матки.

2. Определить особенности развития и протекания окислительного стресса у больных аденомиозом на фоне легкой или средней степени тяжести железодефицитной анемии.

3. Оценить эффективность антиоксидантной терапии с использованием витаминов А и Е, липоевой кислоты, коэнзима Q₁₀ при эндометриозе тела матки и железодефицитной анемии;

4. Проанализировать динамику изменений показателей прооксидантно-антиоксидантной системы у пациентов с эндометриозом тела матки и железодефицитной анемией на фоне антиоксидантной терапии;

5. Разработать высокоинформативные лабораторные критерии для мониторинга аденомиоза у пациентов с железодефицитной анемией.

Научная новизна

В данном исследовании впервые были:

1) проанализированы особенности динамики биохимических показателей, отражающих состояние окислительного метаболизма у пациентов с аденомиозом при лечении железодефицитной анемии;

2) обоснована необходимость проведения антиоксидантной коррекции метаболических нарушений у пациентов с аденомиозом и сочетанным течением железодефицитной анемии;

3) апробирована комбинированная антиоксидантная терапия, включающая совместное использование убихинона (Q₁₀, 500 мг/сутки), ретинола (100000 МЕ/сутки), липоевой кислоты (200 мг/сутки), α-токоферола (100 мг/сутки), в комплексной схеме терапии больных эндометриозом тела матки.

4) разработаны новые высокоинформативные показатели для лабораторного мониторинга окислительного метаболизма у пациентов с аденомиозом, которые позволяют оценить эффективность восполнения дефицита железа и противовоспалительной терапии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в уточнении основных особенностей влияния железодефицитной анемии различной

степени тяжести на метаболические нарушения у больных эндометриозом тела матки. Было установлено, что анемия является одним из ключевых факторов, обуславливающих тяжесть аденомиоза по данным изменений маркеров воспаления и гликопротеина СА-125. Более того анемия средней степени тяжести на фоне аденомиоза дополнительно характеризуется нарушениями липидного обмена и развитием цитолитического синдрома. Полученные данные являются обоснованием для персонифицированного подхода к лабораторной диагностике различных категорий больных гинекологического профиля. Практическая значимость работы заключается в обосновании эффективности антиоксидантной терапии с применением липоевой кислоты, коэнзима Q₁₀, витамина А и витамина Е для коррекции нарушений окислительного гомеостаза у больных аденомиозом, а также для ускорения восполнения дефицита железа при сочетании с анемией средней степени тяжести. Также были разработаны практические рекомендации для экспериментального наблюдения за эндометриозом тела матки.

Методология и методы исследования

В клиническое исследование были включены 115 женщин, которые были разделены на 4 группы: 1) контрольная группа здоровых пациенток (20 человек); 2) пациентки с эндометриозом тела матки без анемии в количестве 15 человек; 3) пациентки с эндометриозом тела матки и легкой анемией в количестве 40 человек; 4) пациентки с аденомиозом и средней анемией в количестве 40 человек. Женщины 3-й и 4-й групп были разделены на подгруппы по 20 лиц с использованием простого рандомизированного метода. Участницы подгруппы «А» получали классическое лечение, в то время как пациенты подгруппы «В» дополнительно принимали витамин А (100000 МЕ/сутки), витамин Е (α-токоферола ацетат, 0,1 г/сутки), кофермент Q₁₀ (0,5 г/сутки) и тиоктовую кислоту (0,2 г/сутки). Наблюдение за пациентами 3 и 4 групп проводилось в течение 6 месяцев, в течение которых осуществляли взятие крови на 4 этапах: до начала лечения, через 1 месяц, 3 месяца и полгода после начала терапии. Лабораторные исследования включали общий анализ крови и ряд биохимических тестов, в том числе определение маркеров обмена железа, АСТ, АЛТ, С-реактивного белка, гликопротеина СА-125 и маркеров окислительного стресса.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Степень тяжести железодефицитного состояния оказывает влияние на течение эндометриоза тела матки: более выраженная анемия ассоциирована с более высокими значениями маркеров воспаления, окислительного стресса и гликопротеина СА-125 в сыворотке крови.

2. Антиоксидантная терапия обеспечивает нормализацию окислительного гомеостаза в крови больных эндометриозом тела матки с сочетанным течением железодефицитной анемии в течение месяца, что ассоциировано с противовоспалительной активностью и лучшими результатами восполнения дефицита железа.

3. Определение в крови общей антиоксидантной активности, уровня тиоловых групп, концентрации 8-OHdG позволяет дифференцировать больных аденомиозом по степени тяжести, ассоциированной с железодефицитной анемией.

4. У больных эндометриозом тела матки на фоне сочетанного течения железодефицитной анемии легкой степени тяжести проведение стандартного курса терапии, включающего использование пероральных железосодержащих препаратов без антиоксидантных средств, позволяет добиться эффективной нормализации лабораторных маркеров окислительного гомеостаза, обмена железа, воспаления и СА-125.

Степень достоверности и апробации работы

Женщины-участницы эксперимента проходили наблюдение и терапию в дневном стационаре клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (с 2020 по 2022 год). Лабораторные исследования проводили на кафедре фундаментальной и клинической биохимии КубГМУ и в клинико-диагностической лаборатории. Для статистической обработки полученных результатов были использованы протоколы 336 анализов крови больных, что дало возможность для формирования репрезентативных выборок. Данные анализировали с помощью программы StatPlus (AnalystSoft Inc.).

Работа была проведено согласно плану научно-исследовательской работы кафедры фундаментальной и клинической биохимии и утвержденной

комплексной темы научно-исследовательских работ кафедры фундаментальной и клинической биохимии КубГМУ «Исследование молекулярных механизмов патологических процессов в условиях коморбидных форм социально значимых заболеваний» (регистрационный № 121110900082-3).

Результаты, полученные в ходе диссертационной работы, были представлены и обсуждены на научных форумах всероссийского и международного уровня: III Международный конгресс по молекулярной аллергологии (Москва, 2020); VII Съезд биохимиков России (Дагомыс, 2021), конференции «Биохимия XXI века» (Краснодар, 2021) и Allergy & Asthma, COVID-19 & COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: innovative technologies (Болонья, Италия, 2021).

Внедрение результатов исследования

Основные фундаментальные положения, представленные в диссертации, используются в учебном процессе кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России для чтения лекций и проведения практических занятий со студентами по дисциплинам «Биологическая химия» и «Клиническая биохимия». Практические результаты диссертации по лабораторной оценке степени компенсации окислительного стресса и степени тяжести воспаления у женщин с аденомиозом нашли применение в лабораторной практике Центральной научно-исследовательской лаборатории, а также в лечебно-диагностическом процессе гинекологического отделения Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, что подтверждается соответствующими актами внедрения (приложение).

Публикации по теме диссертации

В рамках диссертационной работы было опубликовано 11 научных статей, из них 7 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним.

Личный вклад автора в исследование

Соискателем ученой степени кандидата наук была разработана методология клинического и лабораторного этапов исследования (91 %), проведен поиск литературных источников по теме диссертации (95 %). Все лабораторные биохимические исследования диссертант выполнил самостоятельно (95 %). Статистический анализ полученных результатов был проведен на уровне 85 %. Диссертант активно участвовал в обсуждении и формулировании практических рекомендаций, выводов (84 %), написании тезисов (88 %) и статей (73 %). Автором самостоятельно были выполнены таблицы и иллюстративные материалы для научной работы (97 %).

Структура и объем диссертационной работы

Диссертационная работа представлена на 123 страницах машинописного текста и включает введение, 5 глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Научная работа содержит 14 рисунков и 10 таблиц. Список литературы состоит из 152 источников, 30 из них – отечественные, 122 – иностранные.

ГЛАВА 1.

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Эндометриоз представляет собой состояние, при котором наблюдаются активное разрастание ткани эндометрия (железистые клетки и строма) за пределами полости матки, при этом может наблюдаться поражение как тела матки, так и локализация патологических очагов на значительном отдалении от органов репродуктивной системы, таких как мочевого пузыря, мочеточники и брюшная полость [126]. Генитальный эндометриоз классифицируется на наружный генитальный эндометриоз и внутренний, который также называется аденомиозом и который был основным предметом настоящего исследования. Среди женщин репродуктивного возраста эндометриоз в той или иной форме проявляется у 10 % женщин, и от 30 % до 50 % женщин с этим заболеванием испытывают хроническую тазовую боль и/или бесплодие. Это заболевание имеет не только медицинские последствия, но и оказывает значительные негативные социальные и экономические эффекты. Аденомиоз в настоящее время рассматривается как доброкачественное состояние, при котором эндометриальная ткань проникает в миометрий, что приводит к диффузному увеличению матки. Это состояние характеризуется инфильтрацией миометрия эндометриальными железами и стромой, что приводит к хронической тазовой боли, аномальным маточным кровотечениям и бесплодию, что существенно влияет на репродуктивное здоровье женщин [148].

Известно, что эндометриоз является мультифакториальным состоянием, на развитие которого влияет ряд генетических, эндокринных, иммунологических, микробиотических и экологических факторов [128]. При этом эндометриоз разных типов имеет общие патобиохимические механизмы развития [51].

Современное понимание патогенеза и этиологии эндометриоза ограничено, хотя их изучению были посвящены значительные усилия в течение многих десятилетий. Несмотря на расширяющийся перечень лекарственных препаратов:

гестагенты, антагонисты или агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), ингибиторы ароматазы, селективные модуляторы рецепторов эстрогена (ER) и рецепторов прогестерона (PR), а также противовоспалительные препараты, у некоторых пациентов заболевание становится устойчивым к медикаментозным методам лечения, что приводит к рецидивам. В таких случаях требуется проведение нескольких лапароскопических операций, что негативно сказывается на качестве жизни. Поэтому имеет перспективу обоснование и разработка новых терапевтических мишеней и лекарственных препаратов для лечения эндометриоза, таких как антиоксиданты, ингибиторы киназ, эпигенетические модификаторы, микроРНК. Это требует прежде всего дальнейших детальных исследований патофизиологии различных форм эндометриоза, включая расшифровку сигнальных путей, которые остаются активными после блокирования определенных гормональных путей при различных молекулярных типах эндометриоза.

1.1 Основы патофизиологии эндометриоза

Невзирая на то, что этиология эндометриоза неясна, хорошо известно, что в его развитии играют ключевую роль генетические, иммунологические факторы и факторы окружающей среды [69, 78]. Различные исследования подтверждают, что эндометриоз характеризуется нарушениями сигнальных путей женских половых гормонов – эстрадиола и прогестерона, в том числе сопровождается развитием резистентности клеточных рецепторов к сигналам данных гормонов репродуктивной системы у женщин. Молекулярные механизмы эндометриоза, сопряженные с гормональным дисбалансом, ассоциированы с тяжестью болевого синдрома и распространенностью бесплодия у таких женщин [116]. Изменения нормального протекания процессов синтеза, секреции и метаболизма половых гормонов (в первую очередь эстрадиола (E_2) и прогестерона (P_4)), нарушение

аффинности их к рецепторам оказывают непосредственное влияние на пролиферацию, миграцию и инфильтрацию мезотелия эндометриоидных клеток. Такие изменения также способствуют интенсификации провоспалительных сигналов, имеющих ключевое значение в прогрессировании эндометриоза [97]. Среди таких провоспалительных факторов простагландины, цитокины и матриксные металлопротеиназы дополнительно усиливают резистентность рецепторов к половым гормонам, что сопровождается компенсаторным увеличением активности ароматазы – ключевого фермента, участвующего в биосинтезе эстрогена [73, 85, 92, 96]. Другим механизмом активизации воспалительной реакции является выработка эйкозаноидов путем ферментативного и неферментного окисления арахидоновой кислоты, высвобождаемой в ходе гидролиза мембранных фосфолипидов под действием специфического гидролитического фермента фосфолипазы A₂. Ферментативный метаболизм арахидоновой кислоты является преобладающим механизмом и реализуется несколькими ферментными системами – циклооксигеназным (ЦОГ) и липоксигеназным путями. При этом образуется ряд биологически активных метаболитов, которые можно сгруппировать на несколько семейств эйкозаноидов: лейкотриены, простагландины, липоксины и тромбоксаны. Метаболизм и физиологические функции цитокинов и эйкозаноидов взаимосвязаны. Цитокины инициируют активацию экспрессии ЦОГ-2, что приводит к увеличенному содержанию простагландина E₂ (PGE₂) в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом [43, 44, 53, 124]. Микросреда в области воспаления способствует росту и проникновению как эпителиальных, так и стромальных клеток эндометрия, поддержанию их жизнеспособности в очаге патологического процесса и стимулирует ангиогенез. Фармакологическое ингибирование активности ЦОГ-2, действия PGE₂ и его рецепторов сопровождается снижением показателя выживаемости клеток эктопического эндометрия и их инвазивности [57].

В развитии и прогрессировании эндометриоза существенную роль играет питание, учитывая влияние пищевых веществ на метаболизм стероидных гормонов, воспаление, мышечный тонус и сокращение, менструальный цикл и

метаболизм простагландинов. Ряд факторов влияет на процессы транскрипции, репликации и метилирования ДНК, что отражается в изменении уровня экспрессии генов, связанных с эндометриозом. Это такие нутриционные факторы как фолиевая кислота, витамин B_{12} , цинк и холин [78]. Поступление полиненасыщенных жирных кислот, в том числе арахидоновой, может оказывать влияние на провоспалительные эффекты простагландина PGE_2 и лейкотриенов (LTB_4). Простагландины считаются основными факторами прогрессирования эндометриоза, поэтому диета должна способствовать снижению их концентрации [64]. Для этого обычно рекомендуют продукты, содержащие эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты, каротиноиды, флавоноиды и изотиоцианаты [60, 80].

Как выше указывалось, эндометриоз характеризуется изменением содержания E_2 и P_4 и/или снижением чувствительности их рецепторов, которые регулируют гомеостаз и функцию матки человека, ее эндометрия, обеспечивая менструальные циклы и фертильность [134]. E_2 регулирует пролиферацию эндометрия и поддерживает рост эндометриальной железы перед овуляцией, подготавливая эндометрий к активности P_4 [78]. P_4 подавляет активность E_2 , запуская процесс децидуализации эндометрия [92]. Эндометриоз характеризуется высоким уровнем E_2 и устойчивостью к действию P_4 . Снижение чувствительности к P_4 приводит к повышенному росту эндометриоидных поражений и к невосприимчивости эндометрия, поскольку его сигналы необходимы для противодействия индуцированной E_2 пролиферации и способствуют децидуализации эндометрия [67]. Нарушение баланса E_2 / P_4 приводит иммунным перестройкам, которые обеспечивают активацию процессов воспаления и неоангиогенеза [82]. Концентрация E_2 в крови растет параллельно активации стероидогенного острого регулирующего белка, изменению уровня экспрессии ароматазы, но находится в обратно пропорциональной зависимости от уровня экспрессии 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (HSD17 β 2) [129]. HSD17 β 2 в эндометриальных эпителиальных клетках индуцируется сигнальным путем P_4 , к которому развивается резистентность при эндометриозе [72]. HSD17 β 2 в свою очередь должен запускать превращение E_2 в менее активный половой стероидный

гормон E_1 . Гиперпродукция E_2 стимулирует рекрутирование иммунных клеток в очаг эндометриоза и воспаление, что в свою очередь увеличивает экспрессию ЦОГ и ароматазы, что дополнительно увеличивает синтез E_2 и простагландинов, формируя порочный круг (рисунок 1.1).

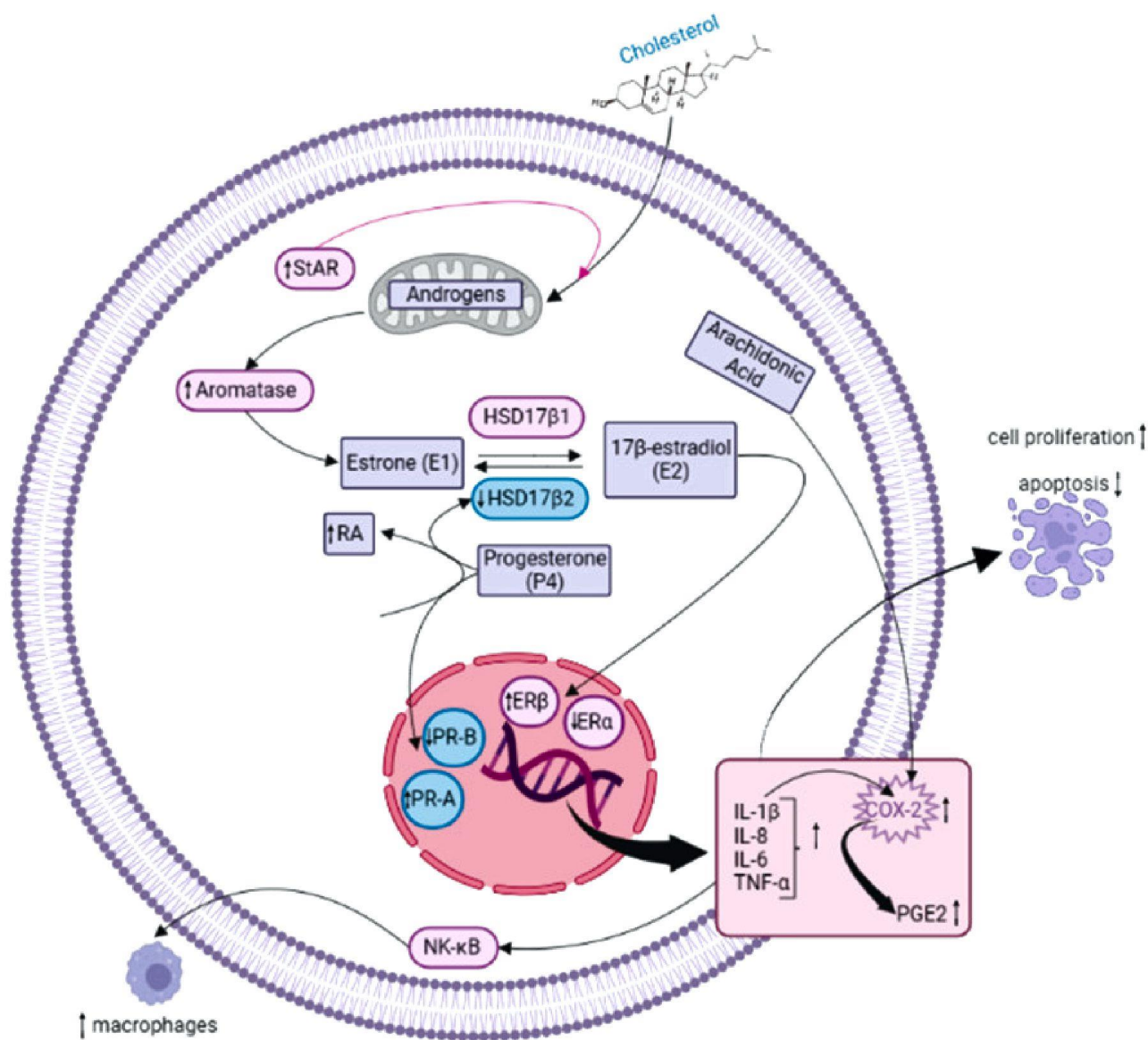


Рисунок 1.1 – Молекулярные механизмы воспаления при эндометриозе [68]

Очаги эктопического разрастания ткани эндометрия характеризуются преобладанием сигнальных путей от провоспалительных факторов, а также повышенной инфильтрацией макрофагами – клеточными элементами иммунной системы. В результате усиления воспаления в брюшине, эндометрии и сыворотке больных эндометриозом обнаруживаются высокие уровни активности

матриксных металлопротеиназ, содержания простагландинов, хемокинов и цитокинов [47, 133]. Среди цитокинов особое внимание следует уделить ИЛ-1 β , который играет важную роль в разрастании ткани эндометрия, в синтезе ИЛ-6 и ИЛ-8. Эти молекулы, в свою очередь, содействуют дальнейшей пролиферации и замедляют процесс апоптоза клеток эндометрия [84]. ИЛ-1 β также способствует росту секреции молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) из мезотелиальных клеток брюшины, что свидетельствует о его роли в неоваскуляризации, в которой также принимают участие ИЛ-6 и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [94, 121]. Секреция ИЛ-1 β также ассоциирована с более высоким уровнем экспрессии ЦОГ-2 и соответственно с синтезом PGE₂ [61]. Этот механизм может быть ответственным за регуляцию эктопической имплантации и роста эндометрия при эндометриозе.

Другим цитокином, активно продуцируемым при эндометриозе является фактор некроза опухолей (ФНО α). ФНО α совместно с ИЛ-1 β активируют сигнальный путь НК-кВ [94], который контролирует экспрессию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , а также ICAM-1 [61], способных дополнительно усиливать воспаление и экспрессию ЦОГ-2 в эндометриозных имплантатах. В этих условиях происходит рекрутирование макрофагов из эктопической ткани эндометрия и моноцитов [98].

1.2 Окислительный стресс и эндометриоз

Окислительный стресс играет важную роль во множестве различных процессов женской репродуктивной системы и фертильности. Свободные радикалы играют важную роль в различных физиологических процессах, связанных с женской фертильностью. К ним относятся фолликулогенез, созревание ооцитов, работа маточных труб, передача гормональных сигналов, циклические изменения эндометрия, стероидогенез в яичниках, функции

зародышевых клеток, развитие плаценты и другие процессы. Это происходит, когда свободные радикалы образуются в концентрациях, регулируемых антиоксидантной системой. [34]. Однако при дисбалансе прооксидантно-антиоксидантной системы, активные формы кислорода (АФК) могут повреждать клеточные структуры. Свободные радикалы и реактивные молекулы могут влиять на микроокружение, связанное с фолликулярной, сальпингеальной и перитонеальной жидкостями. Окислительный стресс может оказывать прямое влияние на качество, активацию, имплантацию ооцитов, раннее эмбриональное развитие и другие процессы, связанные с женской репродуктивной системой, что может привести к нарушениям фертильности вплоть до бесплодия [119].

АФК образуются в клетках в ходе нормального клеточного метаболизма, однако клетки имеют целый ряд цитопротекторных ферментов и антиоксидантов для борьбы с их токсичностью [49]. Одним из основных регуляторов защиты от окислительного стресса является транскрипционный фактор Nrf2. Активация и транслокация в ядро Nrf2 инициирует транскрипцию ряда генов, известных как элементы антиоксидантного ответа, участвующих в окислительно-восстановительном гомеостазе и защите от повреждений, связанных с окислительным стрессом. Этот ответ включает увеличение активности ферментов антиоксидантной системы, таких как супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза (КАТ), повышение аутофагической активности клеток для утилизации поврежденных клеточных компартментов, усиление митохондриального биогенеза. Однако чрезмерное образование АФК вызывает прямое повреждение клеток и способно оказывать влияние на процессы клеточной сигнализации, регулируя активность ферментов и уровень экспрессии генов. Действительно, АФК принимают ключевое значение в регуляции ядерного фактора NF- κ B, который, как описано в многочисленной литературе, участвует в развитии эндометриоза [131]. Этот фактор способствует активизации некоторых генов, ответственных за синтез и секрецию ряда цитокинов, ростовых факторов, факторов ангиогенеза, адгезивных факторов и индуцибельных ферментов, таких как NO-синтаза (NOS) и ЦОГ. Эти многочисленные провоспалительные факторы

продуцируются перитонеальными макрофагами и, считается, что играют ведущую роль в развитии эндометриоза, так как они в конечном итоге, способствуют прикреплению фрагментов эндометрия в эктопическом очаге и пролиферации их клеток.

Рассматривается несколько возможных источников генерации АФК при развитии эндометриоза, в том числе сама апоптотическая ткань эндометрия, эритроциты и клеточный детрит (рисунок 1.2).

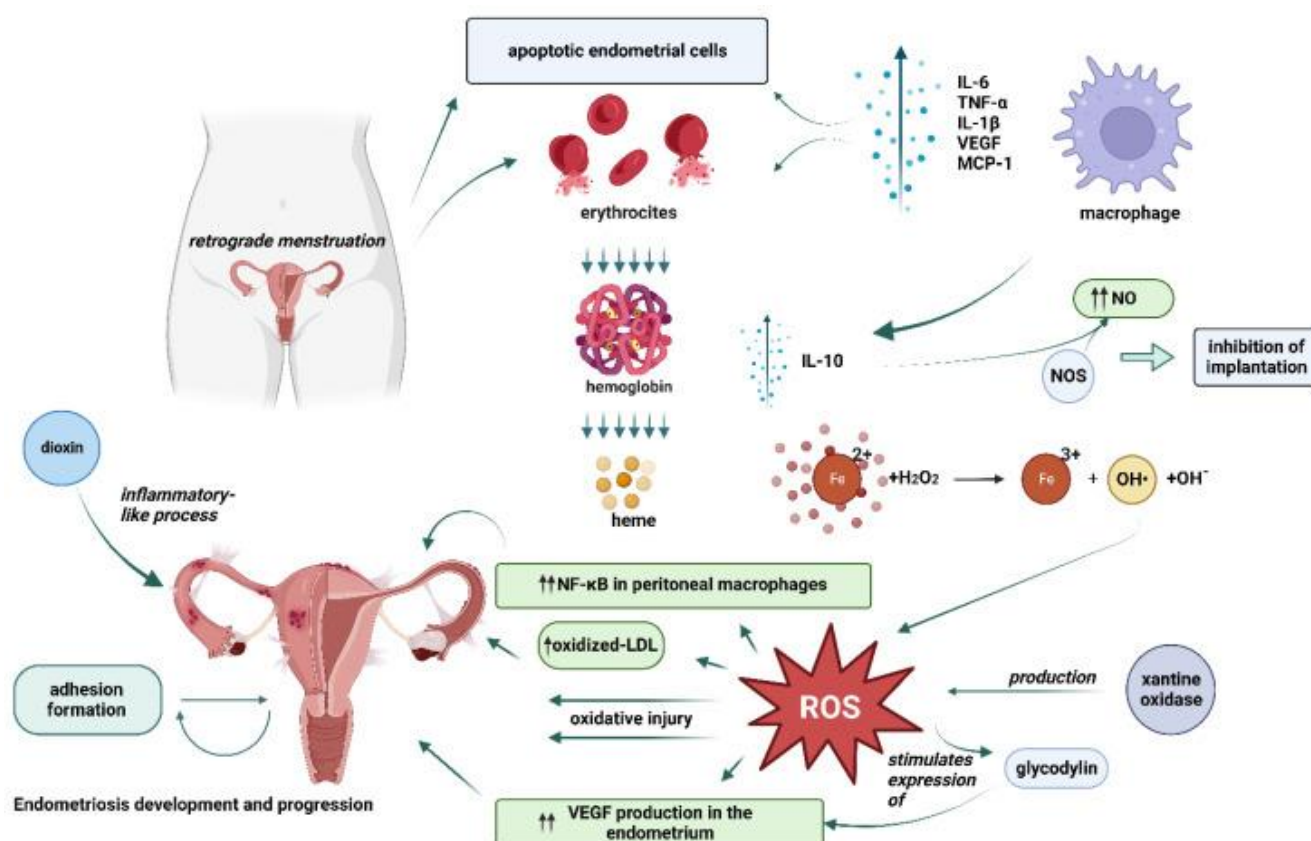


Рисунок 1.2 – Возможные механизмы развития эндометриоза, связанные с окислительным стрессом [107]

Они оказываются в брюшной полости вследствие менструального рефлюкса, сюда же вовлекаются макрофаги. По мере прогрессирования заболевания в процессе разрушения эритроцитов высвобождается большое количество ионов железа – металла с переменной валентностью, которое принимает участие в реакции Фентона и способствует мощной генерации АФК. Метаболизм гемоглобина и непосредственно тетрапиррольного кольца гема

гемоксигеназой высвобождает свободное железо, которое затем связывается ферритином макрофагов или переносчиком железа трансферрином через перитонеальную жидкость. Запасание клеточного железа в ферритине ограничивает способность генерировать АФК, оказывая антиоксидантное действие. Однако продолжающееся накопление железа в макрофагах может превысить способность ферритина связывать металл, вызывая окислительное повреждение клеток [46].

Особое внимание представляет связь между воспалением, эндометриозом и окислительным стрессом. Подробно изучена и освещена в многочисленных исследованиях роль окислительного стресса в развитии эндометриоза, которые подтверждают наличие нарушения баланса между прооксидантами и антиоксидантами [45, 122, 130]. Окислительный стресс вовлечен в различные патологические процессы и может быть причиной локальной деструкции тканей при эндометриозе [31]. АФК, такие как супероксидный радикал и перекись водорода (H_2O_2), модулируют клеточную пролиферацию при эндометриозе [49]. Пролиферация клеток различного типа, повышение их адаптации к условиям существования в эктопических областях – очевидно ключевой механизм и основное проявление эндометриоза.

Интенсификация образования свободных радикалов и развитие комплексного ответа системы неспецифической резистентности организма в виде окислительного стресса возникает за счёт преобладания прооксидантных факторов в эритроцитах, апоптотических клетках эндометрия и активированных макрофагах, которые рекрутируются в очаг патологического процесса для фагоцитоза апоптотических клеток [39]. Ксантиноксидаза, также участвующая в формировании свободных радикалов, выявляется в увеличенных концентрациях у женщин больных эндометриозом. Окислительный стресс и воспаление представляют собой типовые патологические процессы, тесно связанные друг с другом и протекающие всегда параллельно. Так, нарушение баланса прооксидантно-антиоксидантной системы всегда сопровождается выбросом провоспалительных цитокинов и усилением воспалительного процесса на

местном уровне, что в конечном итоге способствуют прогрессированию эндометриоза [31].

У пациенток с эндометриозом наблюдается значительное повышение содержания продуктов липопероксидации, таких как малоновый диальдегид и другие ТБК-реактивные продукты карбонильной химической природы в цельной крови, плазме или сыворотке, перитонеальной и фолликулярной жидкости [74]. В перитонеальной жидкости больных женщин обнаруживается высокий уровень маркера перекисного окисления липидов лизофосфатидилхолина, хемотаксического фактора макрофагов, аутоантител к продуктам липопероксидации и компонентам антиоксидантной системы. Нарушения метаболизма железа, способного генерировать АФК в реакции Фентона, практически обязательный компонент патогенеза эндометриоза, который сопровождается высоким уровнем ферритина и содержания сывороточного железа в крови.

Так, у больных эндометриозом наблюдаются нарушения обмена железа, связанные с локальной перегрузкой железом в форме высокого уровня ферритина и сывороточного железа, способного активно генерировать АФК в реакции Фентона, но системной тенденцией к железодефицитной анемии ввиду избыточных кровопотерь (рисунок 1.3). Дисрегуляции гомеостаза железа и избыток железа связаны с эндометриотическим окислительным стрессом и могут привести к периферическому ферроптозу [71, 75, 149].

В перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом были обнаружены высокие уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1 β), ангиогенных факторов (ИЛ-8 и VEGF), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1). Провоспалительные и хемотаксические цитокины важны для привлечения и активации фагоцитирующих клеток, которые являются основными источниками АФК. Макрофаги также разрушают эритроциты и высвобождают в перитонеальную среду провоспалительные и прооксидантные факторы, такие как гемоглобин и токсичные продукты его катаболизма – железо и гем [46]. Гемолиз вместе с перегруженной перитонеальной системой удаления железа приводит к

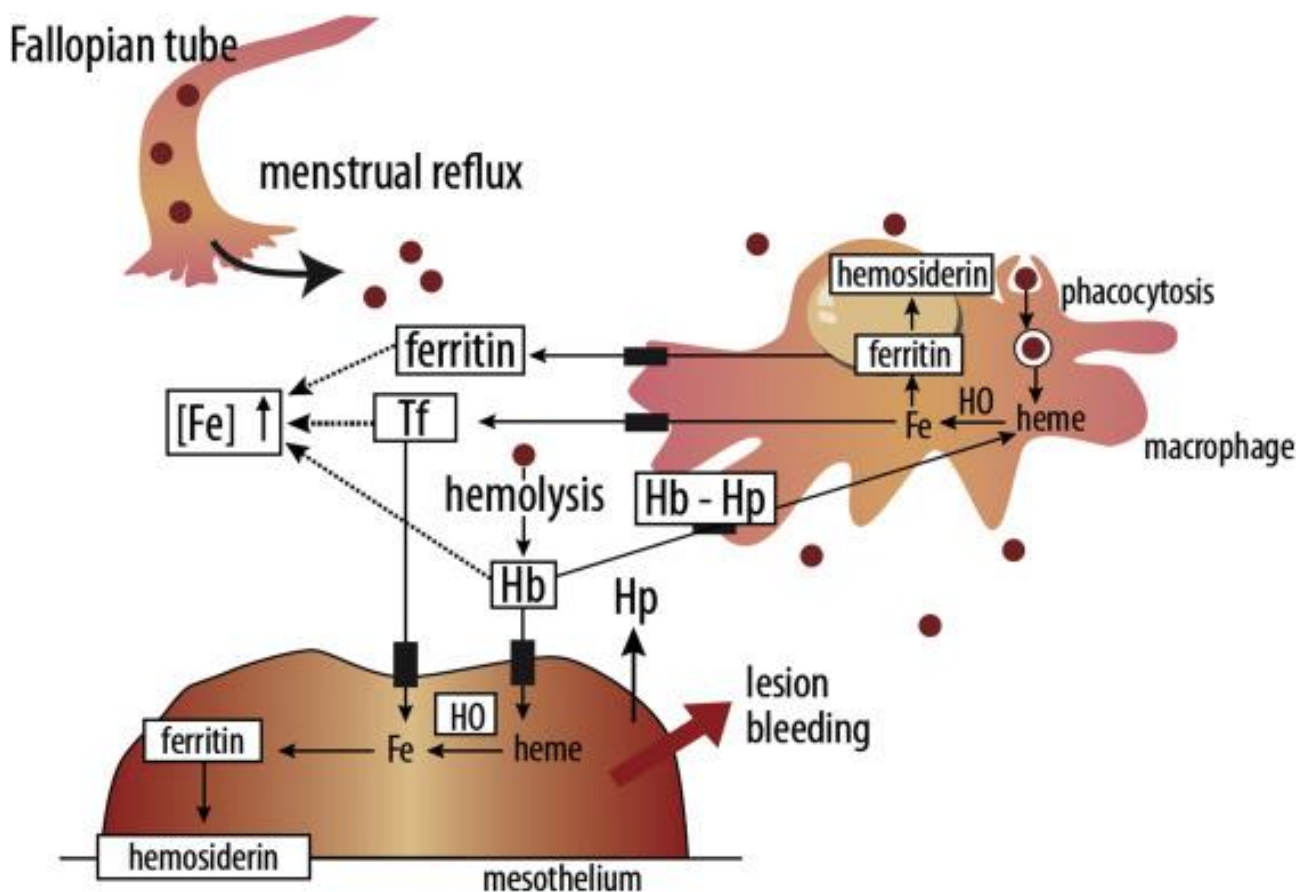


Рисунок 1.3 – Патобиохимические основы развития перегрузки железом в брюшной полости больных эндометриозом [108]

перегрузке железом в перитонеальной среде [127]. При попадании железа в брюшную полость оно может действовать как катализатор реакции Фентона и генерировать широкий спектр вредных АФК, в особенности высокотоксичные гидроксильные свободные радикалы. Литературные данные подтверждают, что окислительный стресс, вызванный железом, играет ключевую роль и запускает каскад событий, который приводит к развитию и прогрессированию эндометриоза [110].

Фактором, способствующим развитию окислительного стресса у больных эндометриозом, является снижение в сыворотке крови уровня тиоловых групп и общей антиоксидантной активности [109]. Тяжесть заболевания при эндометриозе хорошо коррелирует с уровнями маркеров окислительного стресса, особенно при определении их в перитонеальной жидкости. Демонстрируют хорошую корреляцию с выраженностью и тяжестью эндометриоза сниженное содержание антиоксидантных ферментов эндогенного происхождения таких как

глутатионпероксидаза (ГПО), супероксиддисмутаза (СОД) в перитонеальной жидкости. Также, как и в крови, в перитонеальной жидкости определяется высокий уровень продуктов свободнорадикальных процессов [74]

Показано, что концентрация продуктов липопероксидации коррелирует с распространенностью и интенсивностью болевого синдрома у женщин эндометриозом. Высокие концентрации пероксидов и гидропероксидов липидов определяются в жидкости брюшной полости у женщин с эндометриозом, участвуя в формировании метаболической среды окислительного стресса и воспаления [45]. Активность параоксоназы-1, одного из ферментов антиоксидантной системы, осуществляющей гидролиз окисленных липидов в составе липопротеинов, снижена у пациентов с поздними стадиями заболевания [70]. Окисленные липиды в составе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) модулируют активацию экспрессии одного из ключевых факторов хемотаксиса моноцитов – CCL2 или MCP-1 [45]. MCP-1 продуцируется в ряде клеток эндометриоидных тканей, лейкоцитами и макрофагами. Основные эффекты этого фактора хемотаксиса связаны с рекрутированием мононуклеарных фагоцитов в очаг воспаления. После чего, мигрируя в брюшную полость из системного кровотока, моноциты преобразуются в макрофаги, которые ответственны за секрецию ряда простагландинов – медиаторов эндометриоидной боли [63].

Связь окислительного стресса и воспаления при эндометриозе может быть реализована через активацию транскрипционного фактора NF-κB. АФК повышают экспрессию ядерного фактора NF-κB в перитонеальных макрофагах, играющих важную роль в иммунном и воспалительном ответе в эндометриоидных клетках. Активация макрофагов приводит к синтезу и секреции хемокинов, цитокинов, молекул адгезии, а также интенсификации процесса образования новых кровеносных сосудов [44]. Увеличенные значения цитокинов ИФН-γ и ИЛ-10, вызывающих рост ИЛ-2 и ИЛ-27, способствуют разрастанию и инвазии стромальных клеток эндометрия [83]. Немаловажную роль в развитии эндометриоза оказывает цитокин ИЛ-10, вслед за секрецией которого следует возрастание активности матриксных металлопротеиназ, обеспечивающих

ремоделирование внеклеточного матрикса и формирующих благоприятную микросреду для ангиогенеза [58]. Сообщается, что гиперэкспрессия ИЛ-10 в сыворотке крови и/или перитонеальной жидкости больных эндометриозом в условиях оксидативного стресса и перегрузки железом в брюшной полости коррелирует с активацией сигнального пути NF- κ B в [58]. Индукция пути NF- κ B при эндометриозе у больных женщин приводит к повышенной экспрессии провоспалительных генов и продукции цитокинов. Активация ЦОГ-2 в таких условиях способствует лучшей выживаемости клеток и увеличению их пролиферации в условиях эндометриоза [145].

В условиях окислительного стресса может увеличиваться продукция VEGF в эндометрии, который оказывает важное значение в стимуляции ангиогенеза, необходимого для прогрессирования эндометриоза. Этот эффект частично обеспечивается гликодилином, который представляет собой гликопротеин, экспрессия которого также стимулируется окислительным стрессом [110]. Окислительный стресс, обусловленный ретроградной менструацией, может способствовать стимуляции сигнальных путей киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK) и PI3K/AKT/mTOR, и содействовать процессу образования новых кровеносных сосудов, адгезии и разрастанию тканей эндометриоидных очагов, а также последующем росту эндометриоза [62].

1.3 Современные подходы к терапии эндометриоза

Терапевтическая стратегия для больных эндометриозом зависит от множества факторов, таких как возраст, профиль побочных эффектов, степень и локализация поражения, отклик на предварительную терапию и др. [138]. Средством выбора при наружном генитальном эндометриозе является оперативное лечение, включающее удаление очагов эктопического эндометрия. При аденомиозе оперативное вмешательство оправдано в исключительных

случаях. Следом за оперативным лечением обычно следует медикаментозная терапия с применением гестагенов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), прогестагенов, комбинированных оральных контрацептивов, антагонистов ГнРГ (а-ГнРГ), селективных модуляторов рецепторов прогестерона, селективных модуляторов рецепторов эстрогена, ингибиторов ароматазы и др. [82, 139]. НПВС блокируют работу ЦОГ и синтез простагландинов, оказывая непосредственное влияние на один из ведущих элементов патогенеза эндометриоза [115]. В качестве терапии первой линии для женщин, страдающих эндометриозом, обычно используют селективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как целекоксиб [48, 105]. Целью медикаментозной терапии эндометриоза является сохранение фертильности. Кроме того, длительное медикаментозное лечение после хирургического вмешательства помогает снизить риск рецидива симптомов эндометриоза у пациенток.

Оральные контрацептивы также рассматриваются в качестве потенциальной терапевтической стратегии при эндометриозе ввиду того, что они вызывают гипоестрогению, ингибируют пролиферацию тканей и воспалительные процессы. Для снижения секреции эстрогенов в кровь и облегчения симптоматики эндометриоза также применяются прогестины и агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона, вызывающие аменорею [54, 79]. Агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона имеют ограниченную эффективность, так как их использование сопряжено с развитием побочных эффектов, таких как симптомы перименопаузальной стадии, остеопороз, изменения профиля липидов и дисфункцию печени [82, 139]. Поэтому перспективным направлением терапии эндометриоза является поиск новых медикаментозных средств и немедикаментозных подходов, которые позволили бы контролировать прогрессирование заболевания. Среди таких перспективных направлений можно выделить поиск и обоснование способов антиоксидантной терапии. Поскольку окислительный стресс является одним из важных патогенетических механизмов эндометриоза, коррекция окислительного стресса может облегчить некоторые симптомы, связанные с эндометриозом, и клиническую тяжесть этого состояния

[74]. Для этих целей могут использоваться антиоксидантные добавки или диета с высоким содержанием антиоксидантов, которые преимущественно являются веществами природного происхождения.

Одними из наиболее активных антиоксидантов, обладающих также противовоспалительным действием, являются полифенольные соединения [120]. Полифенольные соединения или биофлавоноиды представляют большую группу веществ (около 8 тыс. индивидуальных соединений) природного происхождения. Наиболее известными и изученными соединениями этой группы являются кверцетин, дигидрокверцетин, ресвератрол, лютеолин, генистеин и др. Кверцетин демонстрирует противовоспалительные свойства, которые связаны с подавлением производства воспалительных медиаторов – лейкотриенов и простагландинов. Эти вещества также играют роль в регуляции сократительной деятельности матки. Использование пищевой добавки с кверцетином в комплексной схеме терапии эндометриоза в течение трех месяцев позволило достичь более низкого уровня PGE_2 в сыворотке крови [125]. Противовоспалительная активность лютеолина наблюдается в микромолярных концентрациях за счет ингибирования экспрессии ЦОГ-2 и продукции некоторых провоспалительных медиаторов, включая ФНО- α и ИЛ-6, препятствующих активации макрофагов и секреции простагландинов [150]. Механизмы действия лютеолина могут быть связаны с действием на сигнальные пути MAPK, PI3K, ФНО и NF- κ B [143]. Противовоспалительные свойства генистеина потенциально ассоциированы с ингибированием экспрессии транскрипционного фактора NF- κ B, что в свою очередь сопровождается снижением уровня продукции ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- α и ФНО- β [113, 123]. Генистеин также способен подавлять индуцированную экспрессию ЦОГ-2 и продукцию PGE_2 в макрофагах [57]. Ресвератрол подавляет активацию сигнального пути NF- κ B и секрецию провоспалительных факторов, таких как ИЛ-1 β [136]. Кроме того, показано, что ресвератрол блокирует белок-активатор 1 (AP1) и ЦОГ-2, снижает секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α и экспрессию белков адгезии ICAM-1 [117, 118]. При эндометриозе противовоспалительная активность ресвератрола проявляется

ингибированием синтеза простагландинов путем снижения экспрессии ЦОГ, прямым ингибированием усиления активности иммунных клеток и выброса провоспалительных цитокинов [32, 35].

Витамин С при внутривенном введении обладает ингибирующим действием на фактор NF- κ B и продукцию провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 [86]. Потенциальная эффективность витамина С при эндометриозе показана в ряде исследований [65]. Регуляция окислительного стресса аскорбиновой кислотой также связана с влиянием ее на метаболизм железа, перегрузка которым при эндометриозе приводит к ферроптозу. Комбинированная терапия витаминами С (1000 мг) и Е (800 МЕ) в течение 8 недель была ассоциирована со значительным снижением тяжести тазовой боли, диспареунии и дисменореи у больных эндометриозом [132]. Антиоксидантный эффект такой терапии был подтвержден снижением уровня малонового диальдегида и АФК по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Эффективность приема витамина Е подтверждена еще рядом исследователей [81].

Мощным антиоксидантом является тиолсодержащий N-ацетилцистеин, способный поддерживать восполнение глутатиона при окислительном стрессе [104]. Лечение больных эндометриозом яичников с использованием N-ацетилцистеина в течение 3-х месяцев по 1,8 г ежедневно сопровождалось уменьшением среднего диаметра очага [33].

Гормон, вырабатываемый шишковидной железой, мелатонин, может функционировать как поглотитель свободных радикалов, нейтрализуя пероксид водорода и оксид азота (NO). Кроме того, он способен активировать экспрессию ферментов, отвечающих за антиоксидантную защиту, и подавлять ферроптоз [101, 102]. Мелатонин оказывает сильное обезболивающее действие, облегчая интенсивную воспалительную хроническую тазовую боль, что позволяет снизить частоту использования анальгетиков среди пациенток с эндометриозом на 80 % [66]. Мелатонин также обладает способностью подавлять пролиферацию эндометриальных клеток в клеточной культуре, однако насколько это эффективно в клинических условиях пока не ясно [100].

Куркумин действует как ингибитор пути NF- κ B, проявляет антиоксидантную активность за счет хелатирования ионов железа и потенциально способен ингибировать ферроптоз [56]. Некоторые исследования подтверждают, что куркумин может быть эффективен при эндометриозе, так как он способствует снижению уровня PGE₂ в сыворотке крови пациентов, уменьшает уровень E₂ и снижает рост и пролиферацию эндометриоидных очагов по отношению к контрольной группе [91, 125].

1.4 Особенности сочетанного течения анемии на фоне эндометриоза

Анемия в настоящее время является одной из острых проблем клинической медицины. Причин развития анемии множество, однако наиболее распространенной является дефицит железа, необходимого для биосинтеза гемоглобина и других гемопротеинов. Наиболее простым и в тоже время вероятным способом потери железа являются кровопотери. Поэтому женщины репродуктивного возраста, подверженные менструальным кровопотерям, беременности, лактации и кровопотерям вследствие нарушений менструального цикла, являются группой высокого риска развития железодефицитных состояний и анемии. Аномальные маточные кровотечения, обусловленные эндометриозом, могут быть причиной развития железодефицитного состояния и анемии у больных женщин [9, 14, 16, 17, 99]. Анемия при аденомиозе может возникать как вследствие обильных менструальных кровотечений, так и из-за недостатка прогестерона. Существуют исследования, указывающие на более тяжелое течение заболевания при наличии железодефицитной анемии. Также отмечаются изменения в функциональном состоянии печени, что проявляется в повышенном содержании билирубина в сыворотке крови и уробилина в моче по сравнению с пациентками, страдающими эндометриозом без анемии [2].

В настоящее время особое внимание уделяют преморбидному фону, сопутствующим соматическим и гинекологическим заболеваниям, сочетанное течение которых может модифицировать течение болезней и требовать персонифицированного подхода к диагностике и лечению. Сопутствующая соматическая патология у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия, в том числе эндометриозом, представлена заболеваниями пищеварительного тракта (50,5 % случаев), щитовидной железы (46,9 %), сердечно-сосудистой системы (30,1 %), избыточная масса тела и ожирение I–III степени определялись у более половины наблюдаемых лиц. В большинстве случаев встречается сочетанное течение других заболеваний гинекологического профиля. Каждая вторая (52,9 %) женщина с гиперпластическими процессами эндометрия страдает анемией, связанной с аномальными маточными кровотечениями и обильными менструальными кровотечениями [28]. Это наглядно подчеркивает критическое значение анемии при развитии эндометриоза. В другом исследовании показано, что у женщин с хронической анемией в 3,25 раза выше вероятность наличия наружного генитального эндометриоза. Авторы подчеркивают наличие связи хронической анемии с аденомиозом, полименореей, железодефицитным состоянием и нарушением гемопоэза [1, 52].

Железо – микроэлемент, относящийся к переходным металлам и выполняющий ряд важных функций в организме человека. Прежде всего, оно необходимо для транспорта кислорода гемоглобином, а также железо используется в ряде окислительно-восстановительных процессов за счет легкого перехода между двумя степенями окисления: гемовое железо представлено ионами двухвалентного и трехвалентного железа (Fe^{2+} и Fe^{3+}) [147]. Катион Fe (III) может привести к высвобождению (*OH), в присутствии супероксидного анион-радикала и H_2O_2 (рисунок 1.4) который, в свою очередь, может привести к перекисному окислению липидов, повреждению ДНК, мутагенезу и подавлению генов-супрессоров [88]. Высокий уровень железа в эндометриальных очагах может приводить к гипоксическим состояниям, что, в свою очередь, вызывает дестабилизацию регуляторного белка железа 2 (IRP2) и приводит к чрезмерной нагрузке стромальных клеток ионами железа (II).

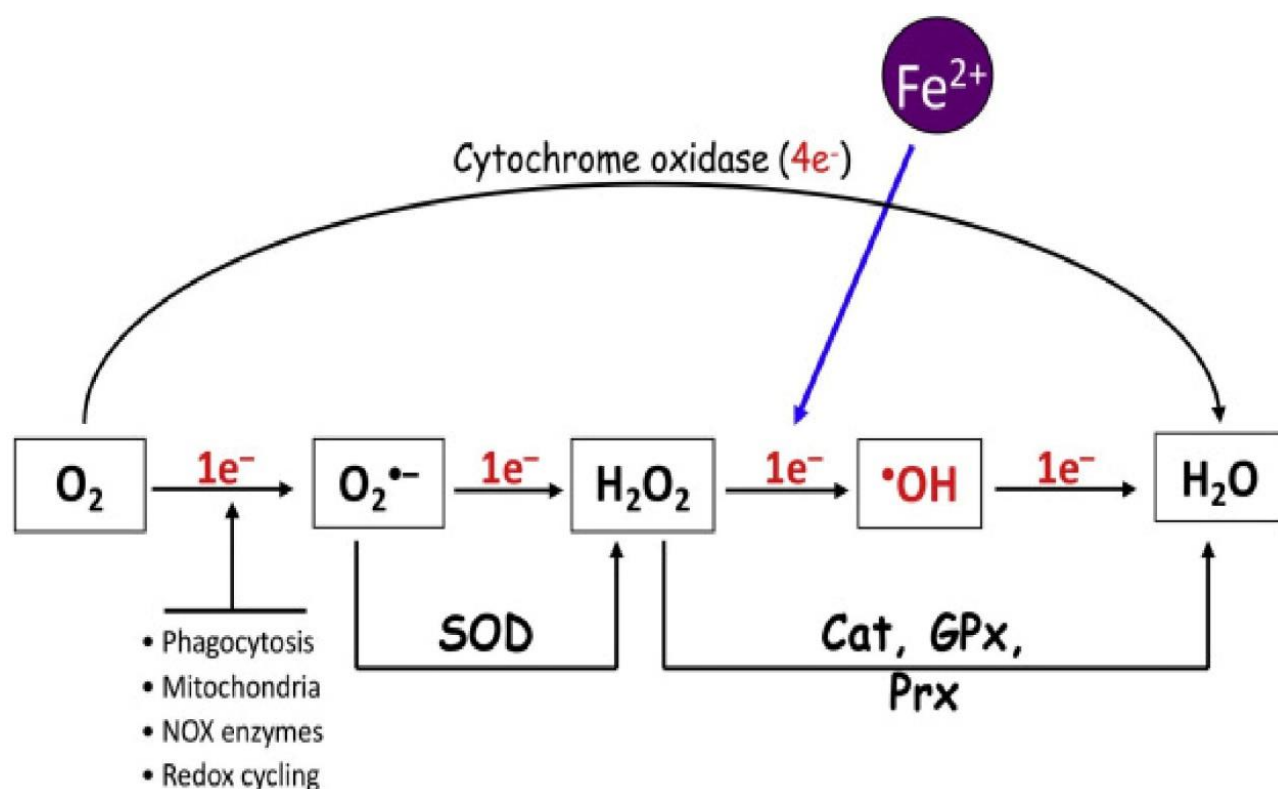


Рисунок 1.4 – Участие ионов железа в генерации активных форм кислорода [77]

Однако и сам недостаток железа также сопровождается нарушениями прооксидантно-антиоксидантного баланса, что связано с эффектами анемической гипоксии и подтверждается многочисленными исследованиями [11]. Окислительный стресс в данном случае не обязательно является результатом дефицита железа, но проявляется как сопутствующее состояние. Гипоксическое состояние, вызванное анемией, может усугубить окислительный стресс за счет прооксидантных изменений, включая измененный клеточный метаболизм. Увеличение метаболизма катехоламинов и активация лейкоцитов приводят к росту свободных радикалов и окислительному стрессу [37]. В то же время, необходимо рассмотреть назначение пациентам с железодефицитными состояниями железосодержащих медикаментов для перорального приема или парентерального введения. С одной стороны, это единственная возможность восполнить дефицит микроэлемента, однако резкое локальное повышение его концентрации сопровождается усилением свободнорадикальных процессов [18, 21, 42]. Некоторые авторы ввиду этого рекомендуют комбинировать ферротерапию с введением антиоксидантных средств. Тип гибели клеток,

вызванный индуцированным железом перекисным окислением липидов и накоплением АФК, называется ферроптозом [76, 89].

Таким образом, вопрос развития и течения железодефицитных состояний у больных эндометриозом однозначно актуален, однако проблема взаимного влияния этих двух патологических процессов не проработана. В качестве ключевого звена взаимодействия анемии и эндометриоза представляется окислительный стресс – общее звено патогенеза. Поэтому в нашей работе основное внимание было уделено анализу изменения показателей антиоксидантной системы и маркеров окислительного стресса у пациентов с аденомиозом на фоне железодефицитной анемии и терапии с использованием препаратов антиоксидантной направленности действия.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с целью и задачами исследования был разработан дизайн, в основе которого было рандомизированное клиническое испытание при участии 115 пациенток женского пола. Все испытуемые здоровые и больные женщины проходили наблюдение на базе дневного стационара в клинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в период с 2020 по 2022 годы. Биохимические лабораторные исследования были проведены на кафедре фундаментальной и клинической биохимии, а также в клинико-диагностической лаборатории вышеуказанной клиники.

2.1 Дизайн исследования

Испытуемые пациентки были распределены в 4 группы (рисунок 2.1) в соответствии с критериями включения / невключения:

1. Контрольная группа – относительно здоровые добровольцы-женщины ($n = 20$).

Критерии включения в контрольную группу: возраст 20–40 лет; индекс массы тела (ИМТ) в пределах 20–25; отсутствие соматических и психических заболеваний по данным профмедосмотра; исключение заболеваний гинекологического профиля при осмотре врачом гинекологом; концентрация гемоглобина в общем анализе крови 120–150 г/л; наличие добровольного информированного согласия.

Критерии невключения для контрольной группы: несоответствие критериям включения по половозрастным характеристикам, ИМТ выходящий за пределы 20–25; любые заболевания женской репродуктивной системы; наличие острых

или хронических заболеваний в фазе обострения; анемия любого этиопатогенеза, определяемая по уровню гемоглобина в общем анализе крови ниже 120 г/л; лактация, беременность; прием БАДов, средств нетрадиционной медицины и лекарственных препаратов.

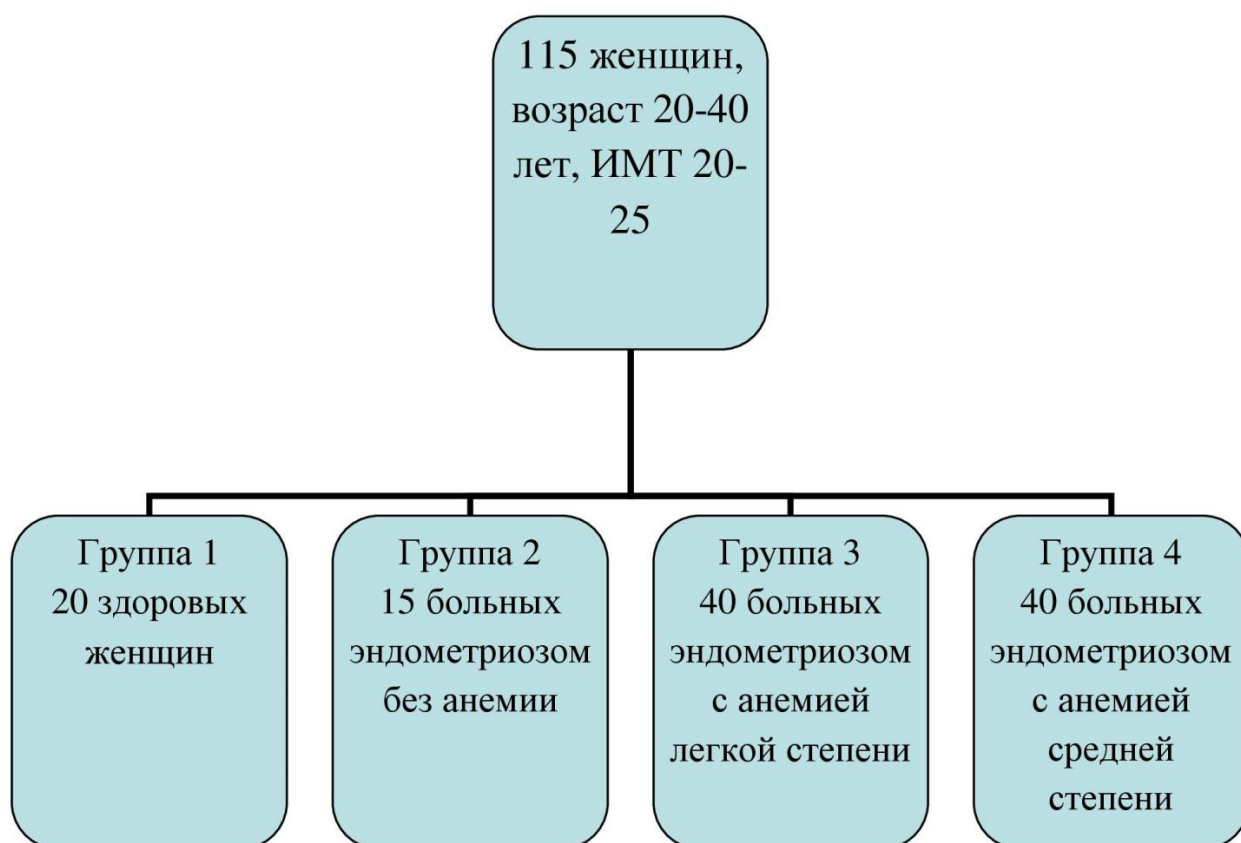


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования – группы испытуемых лиц

2. Больные эндометриозом тела матки без анемии (n = 15).

Критерии включения в 2-ю группу: возраст 20–40 лет; ИМТ в пределах 20–25; клинический диагноз эндометриоз тела матки (узловая, очаговая или диффузная форма); уровень гемоглобина от 120 до 150 г/л в общем анализе крови; наличие добровольного информированного согласия.

Критерии невключения для 2 группы: несоответствие критериям включения по половозрастным характеристикам; ИМТ вне диапазона 20–25; анемия любого происхождения с уровнем гемоглобина в крови ниже 120 г/л; хронические или острые заболевания в стадии обострения, лактация, беременность, прием БАДов, средств нетрадиционной медицины и лекарственных препаратов.

3. Больные с эндометриозом тела матки и анемией легкой степени тяжести, корректируемой с помощью пероральных железосодержащих препаратов ($n = 40$).

Критерии, позволяющие включить пациенток в 3-ю группу: женский пол; возраст от 20 до 40 лет; ИМТ в диапазоне 20–25; клинический диагноз эндометриоз тела матки (узловая, очаговая или диффузная формы); уровень гемоглобина от 90 до 120 г/л в общем анализе крови; наличие добровольного информированного согласия.

Критерии невключения для 3-й группы: несоответствие критериям включения по половозрастным характеристикам; ИМТ, выходящий за пределы 20–25; беременность, лактация; хронические заболевания в стадии обострения; прием биологически активных добавок (БАДов), средств нетрадиционной медицины и лекарственных препаратов.

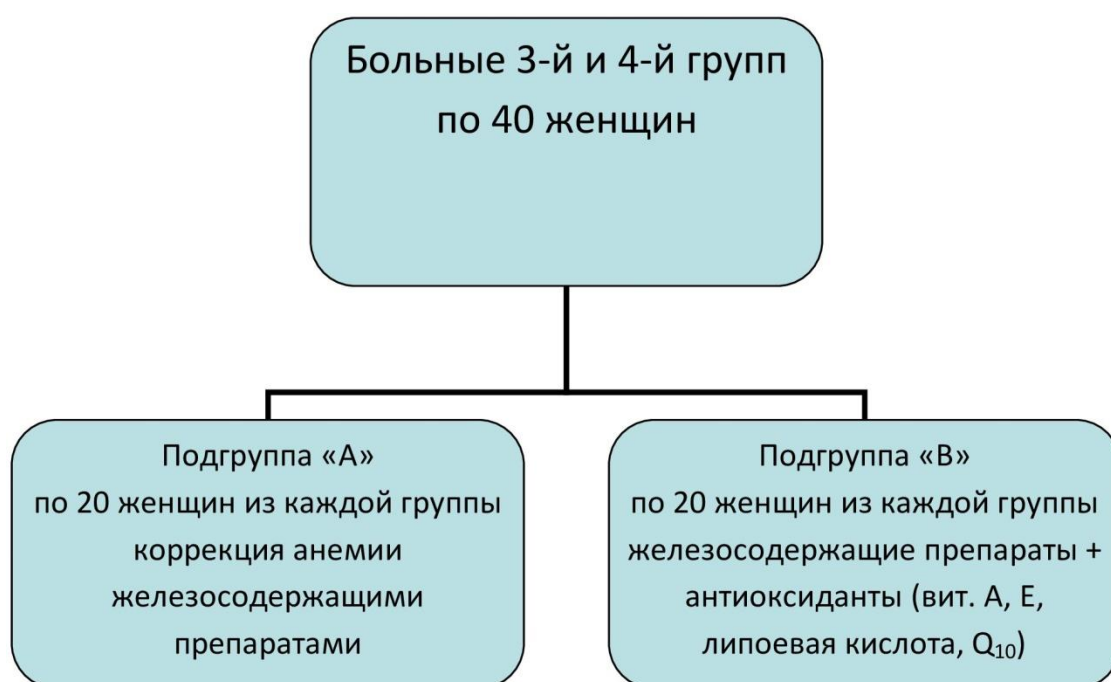


Рисунок 2.2 – Дизайн исследования – варианты медикаментозной терапии

4. Больные эндометриозом тела матки с анемией средней степени тяжести с коррекцией пероральными железосодержащими препаратами ($n = 40$).

Для включения в 4-ю группу необходимо было соответствовать следующим требованиям: женский пол; находиться в возрастной категории от 20 до 40 лет;

иметь ИМТ в пределах 20–25; иметь клинический диагноз эндометриоз тела матки (узловая, очаговая или диффузная формы); уровень гемоглобина должен составлять 70–90 г/л по данным общего анализа крови; наличие добровольного информированного согласия.

Критерии невключения для 4-й группы: несоответствие критериям включения по половозрастным характеристикам, ИМТ вне диапазона 20–25; беременность, лактация; острые или хронические соматические заболевания в стадии обострения; прием БАДов, средств нетрадиционной медицины и лекарственных препаратов.

Диагноз эндометриоз тела матки (аденомиоз) у пациенток 2–4 групп был подтвержден инструментально (УЗИ органов малого таза) и гистологически (гистероскопия с гистологическим исследованием биоптата эндометрия). Больные 3-й и 4-й групп были распределены с помощью простой рандомизации на подгруппы в количестве 20 человек в зависимости от назначенной медикаментозной терапии (рисунок 2.2). Пациенты подгруппы «А» получали классическое лечение, которое включало консервативное лечение эндометриоза и пероральные препараты железа для лечения анемии. Всем пациенткам согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Эндометриоз» 2020 года проводилась стандартная терапия диеногестом («Визанна», Байер Веймар ГмбХ и Ко. КГ, Германия) 2 мг/сутки перорально в течение 6 месяцев без перерыва. Лекарственное лечение анемии заключалось в использовании пероральных препаратов в виде жевательных таблеток, таких как мальтофер (VIFOR, SA, Швейцария), в составе 1 дозы которого содержится 100 мг железа в форме Fe^{3+} гидроксида полимальтозата. Дозировку препарата подбирали профильные специалисты индивидуально, длительность терапии составляла не менее 3-х месяцев [14]. Больные подгруппы «В» дополнительно к стандартной терапии, включающую вышеописанную коррекцию железодефицита, получали комплексную антиоксидантную терапию, включая витамин А (100000 МЕ/сутки) и Е (α -токоферола ацетат, 0,1 г/сутки), тиоктовую кислоту (0,2 г/сутки), кофермент Q_{10} (0,5 г/сутки). Пациентки 3-й и 4-й

групп проходили наблюдение на протяжении 6 месяцев с четырехкратным забором биоматериала. Забор крови осуществляли во время поступления пациентов в дневной стационар, через 1, 3 и 6 месяцев после начала лечения (рисунок 2.3). Так как ключевые изменения маркеров окислительного стресса была ассоциированы с аденомиозом, осложненным течением анемии, то антиоксидантную терапию проводили только в 3 и 4 группах пациенток.

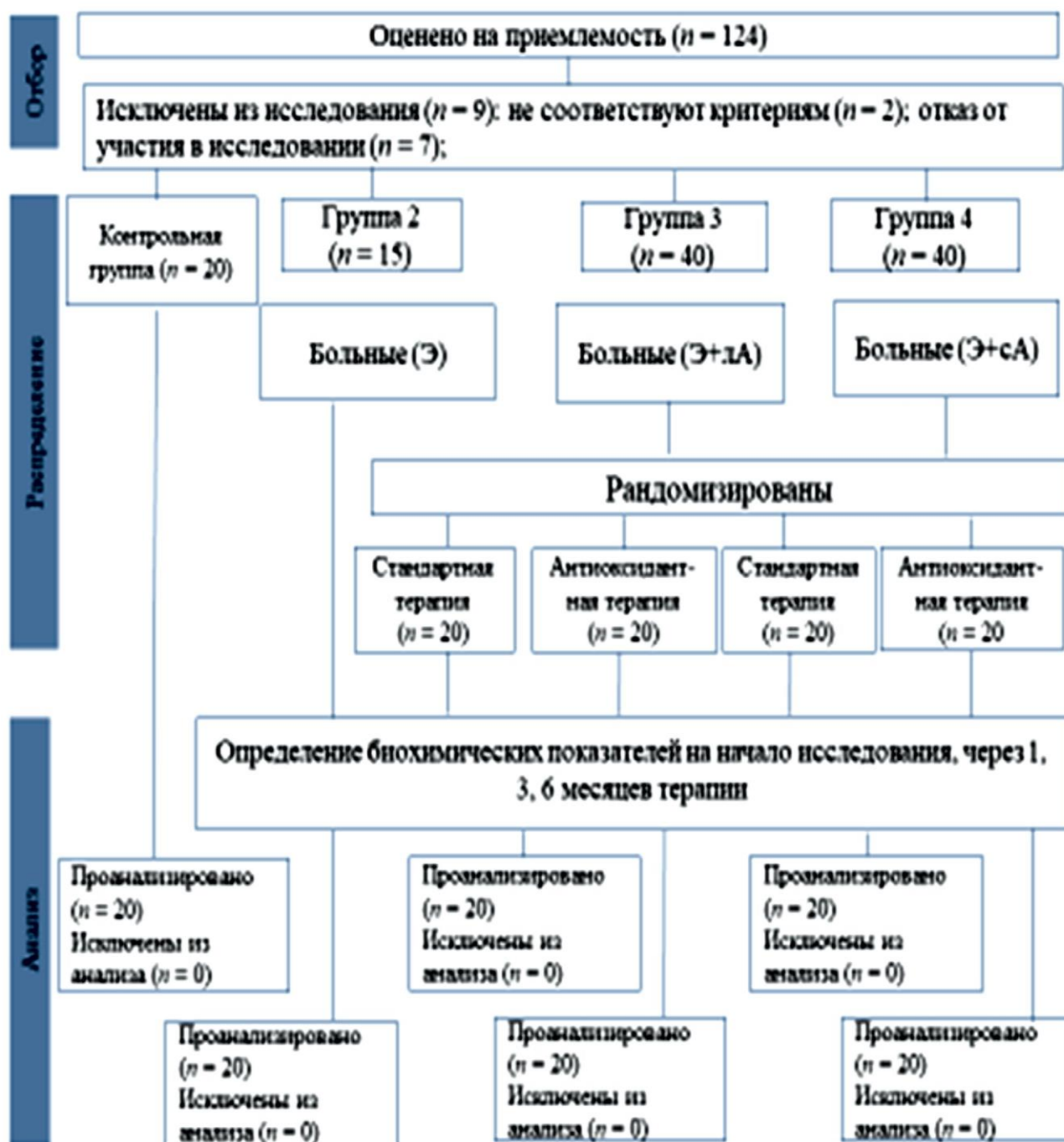


Рисунок 2.3 – Блок-схема исследования: Э – эндометриоз тела матки;
ЛА – анемия легкой степени; сА – анемия средней степени

2.2 Дизайн лабораторной части исследования

В крови испытуемых лиц определяли ряд биохимических параметров и выполняли общий анализ крови для характеристики железодефицитного состояния и нарушений окислительного гомеостаза. Для проведения лабораторных исследований использовали плазму крови, которую получали из цельной венозной крови с антикоагулянтом К₃ЭДТА, сыворотку крови и цельную венозную кровь. Для сбора сыворотки крови использовали вакуумные пробирки с напыленным на стенки активатором свертывания, после чего пипеткой собирали жидкую часть, визуально контролируя отсутствие следов гемолиза. Для сбора цельной крови использовали вакуумные пробирки с К₃ЭДТА в качестве антикоагулянта. Для получения плазмы крови содержимое таких пробирок в течение 15 минут центрифугировали при 3000 об/мин, надосадочную жидкость отбирали дозатором, а взвесь эритроцитов подвергали трехкратному отмыванию. Для отмывания эритроцитов к суспензии постклеточных структур добавляли физиологический раствор в объемном соотношении 1:9 и ресуспендировали аккуратным перемешиванием. После центрифугирования отбирали надосадочную жидкость, вновь вносили физиологический раствор и процедуру повторяли 3 раза. Из полученной эритроцитарной массы готовили гемолизаты внесением холодной дистиллированной воды для последующих лабораторных работ.

2.2.1 Общеклинические лабораторные исследования

На базе клинико-диагностической лаборатории клиники КубГМУ выполняли ряд экспериментов, включая общий анализ крови и некоторые биохимические исследования: сывороточное железо, ферритин сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки и коэффициент насыщения

трансферрина железом. Данный перечень исследований преследовал основную цель контроля состояния железодефицита и анемии у больных исследуемых групп. Для оценки метаболического статуса и характеристики возможных осложнений в виде соматических заболеваний также в сыворотке крови осуществляли определение общего белка, холестерина, билирубина, креатинина, мочевины. Определяли активность трансаминаз (АЛТ и АСТ), глюкозы, С-реактивного белка. Параметры определяли с использованием автоматического биохимического анализатора и наборов реагентов Randox (Великобритания). Также определяли уровень онкомаркера СА-125, для измерения его содержания применяли метод хемилюминесцентного иммуноанализа.

2.2.2 Лабораторные исследования окислительного гомеостаза

Анализ показателей окислительного стресса и функционального состояния антиоксидантной системы защиты крови у испытуемых женщин проводилось в научно-исследовательской лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России. Оценка этих показателей осуществлялась в плазме крови и отмытых эритроцитах, полученных из венозной крови с использованием антикоагулянта К₃ЭДТА, который считается оптимальным благодаря своей способности комплексовать ионы металлов с переменной валентностью и ингибировать свободнорадикальные процессы, возникающие *in vitro* при хранении биопроб. Был проведен анализ параметров окислительного стресса. Были проанализированы лабораторные показатели, свидетельствующие об интенсивности окисления белков и липидов в крови: ТБК-реактивные продукты и остатки битирозина – продукта окисленных аминокислот. С целью оценки состояния антиоксидантной системы был выполнен анализ содержания ферментов: каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза [6]. Определяли состояние компонентов

неферментативного звена антиоксидантной системы: в эритроцитарной взвеси – восстановленный глутатион; в плазме крови – белковые сульфгидрильные группы (тиоловые, SH-группы). Общий антиоксидантный потенциал плазмы крови определяли наиболее распространенными в настоящее время химическими методами: железовосстанавливающим и путем оценки нейтрализации катионных радикалов ABTS (рисунок 2.5) [3].

Методика определения содержания продуктов липопероксидации. Определение концентрации ТБК-реактивных продуктов было основано на реакции карбонильных соединений, образующихся в ходе липопероксидации, с соединением группы барбитуратов – 2-тиобарбитуровой кислотой при нагревании (рисунок 2.4) [12].

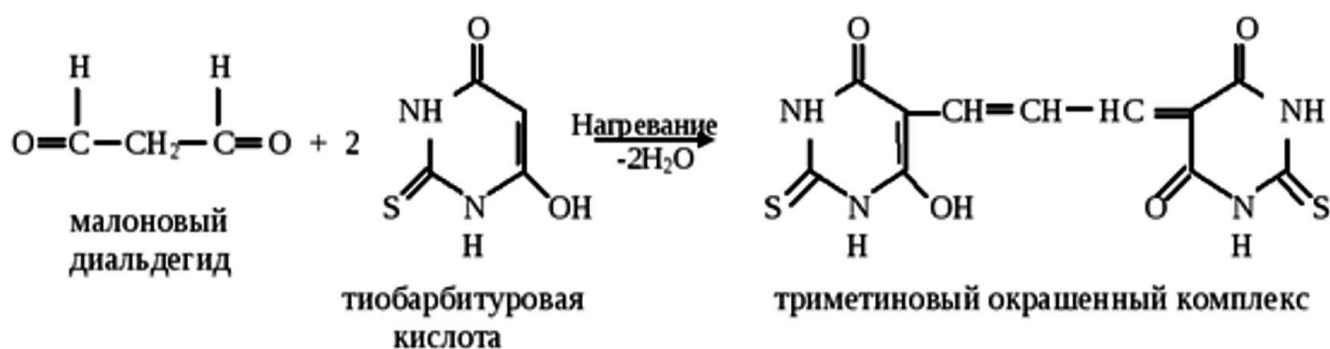


Рисунок 2.4 – Схема образования триметинового окрашенного комплекса при взаимодействии карбонильных соединений с тиобарбитуровой кислотой

Для определения использовали эритроцитарную взвесь, тщательно отмытую раствором 0,9 % NaCl, и которую в процессе подготовки к исследованию инкубировали в суховоздушном термостате в течение 60 минут при 37 °С. Затем к эритроцитарной взвеси в термостойкую пробирку добавляли раствор 2-тиобарбитуровой кислоты («Вектон», Россия) и раствор трихлорэтановой кислоты (CCl_3COOH , «Реактив», Россия) до получения конечной концентрации 5 %, необходимой для денатурации белков и нивелирования мешающего влияния гемоглобина. Полученную смесь интенсивно перемешивали и оставляли на водяной бане кипятиться в течение 20–25 минут, после чего охлаждали реакционную смесь под холодной проточной водой. Затем пробирки

центрифугировали в течение 15 минут при 3000 об/мин для осаждения денатурированного белка и прочего осадка. В супернатанте кирпично-красного цвета определяли оптическую плотность на спектрофотометре UNICO 2800 (США). Фотометрирование выполняли против холостой пробы, не содержащей биологической жидкости, но протестированной в аналогичных условиях, при 450 и 532 нм.

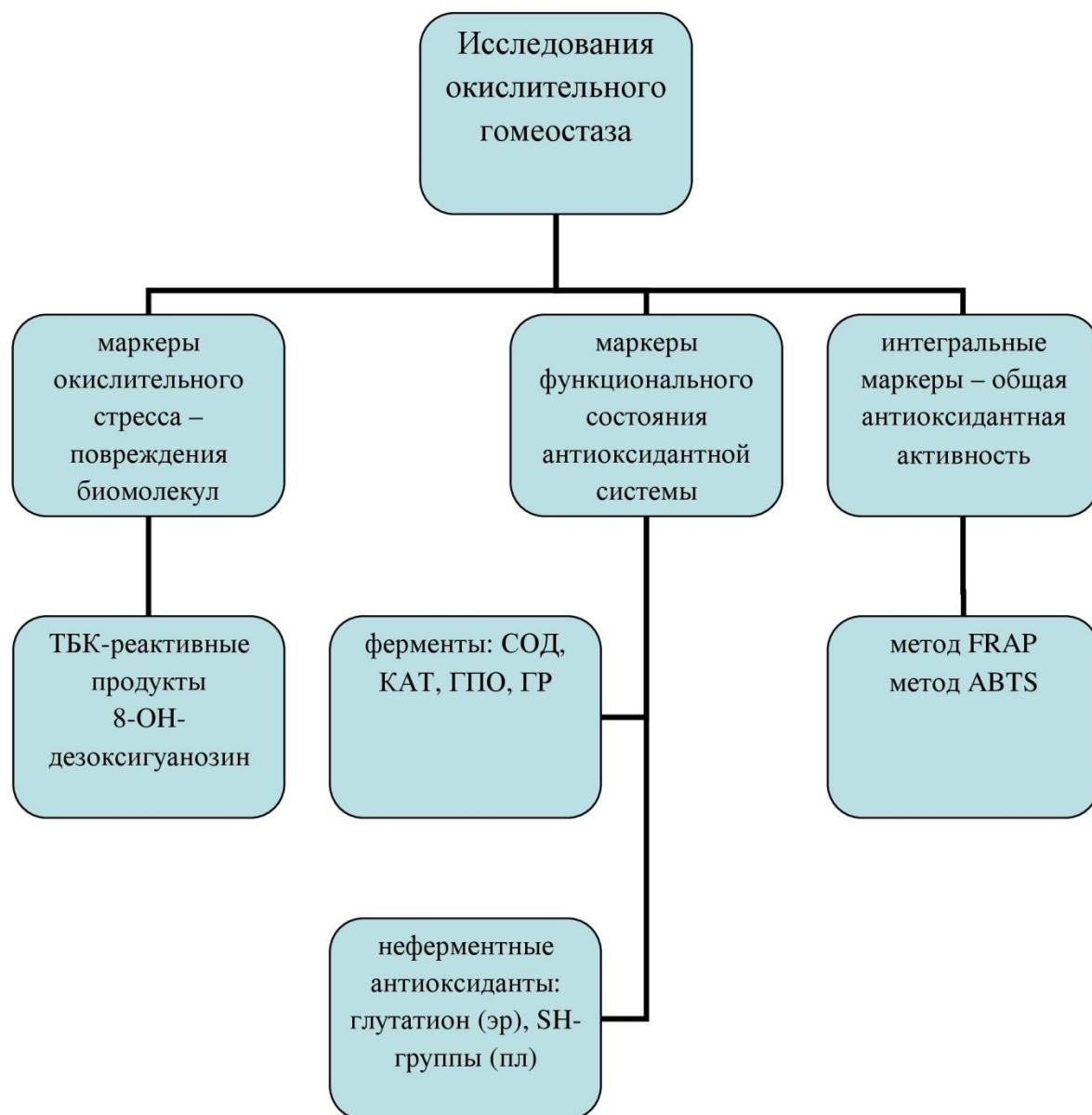


Рисунок 2.5 – Схема лабораторного этапа исследования состояния окислительного гомеостаза

Методика определения остатков битирозина. Флуоресцентные свойства плазмы крови использовали для оценки уровня остатков битирозина в анализируемой биожидкости. Плазму предварительно разбавляли в 10 раз

раствором хлорида натрия, после чего определяли интенсивность испускания флуоресценции на спектрофлуориметре Solar CM 2203 (Беларусь). Условия измерения: длина волны возбуждения 325 нм, длина волны эмиссии 418 нм. Результаты выражали в отн. ед. интенсивности флуоресценции.

Для определения активности ферментов использовали традиционные энзиматические методы, которые были основаны на оценке скорости образования продукта или убыли субстрата в катализируемой ими реакции.

Методика определения каталазы. Уровень активности каталазы определяли, регистрируя содержание H_2O_2 в реакционной смеси до и после реакции в УФ-области спектра (260 нм). Реакцию останавливали внесением охлажденного до 2–4 °С 50 % раствора трихлорэтановой кислоты. Для учета поглощения самого стоп-реагента и неферментативного распада пероксида водорода, который может быть вызван катионами железа, присутствующими в большом количестве в гемолизате эритроцитов, опытную пробу сравнивали с контрольной, в которую раствор трихлорэтановой кислоты вносили до начала основной ферментативной реакции [13].

Методика определения глутатионпероксидазы. Для определения активности фермента глутатионпероксидазы использовали его основную способность восстановления гидроперекиси третичного-бутила («Вектон», Россия) в энзимной реакции с восстановленным глутатионом, расход которого можно оценить колориметрическим методом с реактивом Элмана. Для этого гемолизат эритроцитов в соотношении 1 : 200, разведенный охлажденной дистиллированной водой, инкубировали с буферным раствором, содержащим глутатион («Sigma», США), NaN_3 («Вектон», Россия) и Na-K фосфатный буфер с pH 8,5 («Реактив», Россия). Смесь инкубировали 10 минут при температуре 37 °С, после чего вносили гидроперекись трет-бутила, перемешивали и оставляли в термостате еще на 10 минут. Останавливали реакцию внесением раствора трихлоруксусной кислоты («Реактив», Россия) до конечной концентрации 5 %. В супернатанте, выделенном после центрифугирования смеси, измеряли оставшуюся концентрацию восстановленного глутатиона. Расчет активности

проводили с учетом динамики изменения концентрации глутатиона, а для расчета исходного значения ставили контрольные пробы, в которые вносили денатурирующий агент до внесения трет-бутил гидропероксида и начала реакции [13].

Методика определения глутатионредуктазы. Для определения активности энзима глутатионредуктазы использовали его основную способность восстанавливать глутатион, расходуя при этом эквивалент НАДФН. В реакционной смеси использовали гемолизат эритроцитов, разбавленный в 10 раз дистиллированной водой и окисленный глутатион в качестве субстрата («Sigma», США) в фосфатном буферном растворе («Реактив», Россия), обеспечивающем поддержание уровня pH 6,5. Реакцию инициировали внесением раствора НАДФН («AppliChem», США), после чего в течение 180 секунд регистрировали изменения оптической плотности анализируемых растворов в УФ-области спектра света (340 нм) [13].

Методика определения супероксиддисмутазы. Для определения активности энзима супероксиддисмутазы использовали его основную способность нейтрализовать супероксидные анион-радикалы в системе, в которой происходит окисление кверцетина. В результате действия антиоксидантного фермента пропорционально его активности замедляется окисление окрашенного кверцетина. Для этих целей использовали гемолизат, разбавленный в 100 раз холодной дистиллированной водой, трис-HCl буферный раствор («Вектон», Россия), обеспечивающий поддержание уровня pH 8,35 и раствор кверцетина («Sigma», США). Реакцию инициировали внесением раствора тетраметилэтилендиамина («Merck Schuchardt OHG», Germany), после чего отслеживали изменение оптической плотности раствора в течение 15 минут при 406 нм. Расчет вели при сравнении с контрольной пробой, в которую вносили дистиллированную воду вместо гемолизата, результаты выражали в % ингибирования аутоокисления кверцетина в присутствии эритроцитов в опытной пробе [15].

Методика определения глутатиона. Неферментативное звено антиоксидантной системы было изучено на примере сульфгидрильных групп:

содержание трипептида глутатиона в эритроцитах и белковых SH-групп в плазме крови. Для количественного определения глутатиона использовали гемолизат, разбавленный в 10 раз дистиллированной водой. На подготовительном этапе для удаления мешающих компонентов, в особенности интенсивно окрашенного гемоглобина, выполняли депротеинизацию с использованием раствора сульфосалициловой кислоты («Sigma», США) в конечной концентрации 5 %. Полученный после депротеинизации и осаждения центрифугированием супернатант разбавляли фосфатным буферным раствором («Реактив», Россия), поддерживающим уровень pH 8,5. К полученной реакционной смеси добавляли раствор реактива Элмана (5,5'-дитиобис-(2-нитробензойная кислота, «AppliChem», США). На спектрофотометре при длине волны 412 нм фиксировалась интенсивность окрашивания смеси. Содержимое восстановленного глутатиона определяли, по калибровочному графику относительно стандартных растворов с концентрациями от 0,10 до 10 мкмоль/мл глутатиона [13].

Методика определения тиолсодержащих соединений в плазме крови. В плазме крови уровень SH-групп определяли по тому же принципу, который использовали для количественного анализа восстановленного глутатиона, только без этапа депротеинизации. Для анализа брали плазму крови в количестве 150 мкл и добавляли в фосфатный буферный раствор объемом 1500 мкл. Вначале фиксировалась оптическая плотность на длине волны 412 нм для устранения влияния желчных пигментов. Затем в пробирку добавляли 0,025 мл спиртового реактива Элмана (производство «AppliChem», США) с концентрацией 4 мг/мл. Через 3 и 30 минут регистрировали увеличенные значения оптической плотности при длине волны 412 нм. Сульфгидрильные группы, прореагировавшие с 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойной кислотой) в течение первых 3 минут, считали легкодоступными или быстореагирующими. Тиоловые группы, прореагировавшие с 3 по 30 минуты, считали медленнореагирующими или труднодоступными [5, 22, 23].

Методика определения антиоксидантной активности. В качестве интегральных характеристик функционального состояния системы поддержания окислительного гомеостаза рассматривали общую антиоксидантную активность, которая зависит от активности и состава множественных компонентов антиоксидантной системы. Нами были использованы 2 подхода к определению данной характеристики – определение железовосстанавливающей способности антирадикальной активности плазмы крови [6, 7].

FRAP метод. Для определения железовосстанавливающей способности использовали плазму крови без следов гемолиза. Плазму крови инкубировали в ацетатном буферном растворе pH 3,6, в который вносили раствор хлорида железа (III) («Вектон», Россия) до конечной концентрации 13 мМ и 2,2'-дипиридила («Вектон», Россия) до конечной концентрации 6,6 мМ. В течение часа в термостате при 37 °С инкубировали реакционную смесь с целью развития интенсивности окрашивания анализируемой смеси, полученной в результате реакции между 2,2'-дипиридилом и восстановленными ионами Fe^{2+} . Оптическую плотность измеряли с помощью спектрофотометра на длине волны 520 нм, сравнивая с контрольным образцом, который содержал все необходимые реагенты, но вместо биожидкости использовал дистиллированную воду. По калибровочному графику, построенному с использованием аскорбиновой кислоты в концентрации 0,1–10 мМ, рассчитывали значение железовосстанавливающей способности [111].

ABTS метод. Для определения антирадикальной активности использовали раствор относительно стабильного радикала, который предварительно получали, инкубируя 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновую кислоту) (ABTS) («Sigma», USA) с персульфатом калия в течение суток. Перед проведением исследования раствор зеленого цвета разбавлялся дистиллированной водой до оптической плотности $0,7 \pm 0,02$ единиц при 734 нм. Плазму крови добавляли к полученной смеси радикала ABTS в соотношении 1 : 30 и отмечали изменение оптической плотности в течение 5 минут. Для расчета антирадикальной активности биожидкости использовали калибровочный график, построенный с

использованием растворов аскорбиновой кислоты («Реактив», Россия) в концентрации 0,1–10 мМ [111].

Таким образом, был проведен комплексный анализ состояния окислительного гомеостаза с учетом разных звеньев системы антиоксидантной защиты и степени окислительных повреждений биомолекул.

2.2.3 Статистический анализ данных

Статистический анализ данных был основан на использовании программы Stat Plus for Windows (AnalystSoft Inc.) версия программы 7. Программа адаптирована для использования в медико-биологических исследованиях и функционирует в качестве надстройки к Microsoft Excel. Таким образом, сбор данных в ходе проведения исследования заключался в формировании таблиц формата Microsoft Excel и предварительной обработке в виде расчета параметров описательной статистики – среднего значения, значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Характер распределения выборок анализировали путем оценки критерия Шапиро-Уилка. Учитывая небольшой размер выборок и отклонения от нормального распределения, для дальнейших исследований применялись непараметрические методы. Результаты представлены в виде графиков и таблиц, отражающих квартильные данные и значения медианы. Для сравнения показателей между несколькими группами использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна. Критерий Уилкоксона применялся для оценки изменений параметров на разных этапах лечения в одной группе. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3.

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АДЕНОМИОЗОМ НА ФОНЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

Как обсуждалось в литературном обзоре окислительный стресс является важным элементом патогенеза аденомиоза и нарушений обмена железа, в том числе железодефицитных состояний и анемии. При этом сам эндометриоз является важным фактором риска развития железодефицитных состояний ввиду нарушений регулярности и объема менструальных кровотечений. Таким образом, можно было бы ожидать наличия определенных особенностей нарушений прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза в крови изученных категорий больных, в первую очередь связанных с общей выраженностью патологического процесса.

3.1 Общелабораторные характеристики течения аденомиоза на фоне железодефицитной анемии

Известно, что аденомиоз это доброкачественное заболевание, которое сопровождается метаболическими дисфункциями и выраженной воспалительной реакцией. Для анализа метаболических изменений определяли показатели белкового, липидного, углеводного и железного обменов, общего анализа крови и оценку активности воспалительных процессов.

Оценка биохимических показателей сыворотки крови больных эндометриозом тела матки продемонстрировала относительно спокойную лабораторную картину, характеризующуюся поддержанием нормальных значений таких маркеров как общий белок, мочевины, креатинина, общий билирубин и глюкоза (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Биохимические показатели сыворотки крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии (Me (p0,25/p0,75))

Исследуемые показатели	Группы, №			
	1 (контр)	2 (Э)	3 (Э+лА)	4 (Э+сА)
Общий белок, г/л	76,0 (72,2/82,4)	78,0 (73,5/83,0)	77,4 (72,4/81,5)	79,9 (73,2/83,6)
Общий билирубин, мкмоль/л	5,4 (3,0/7,9)	10,9 (4,5/12,2)	5,4 (3,3/8,4)	5,7 (3,5/8,0)
ОХС, ммоль/л	4,8 (4,2/5,4)	5,6 (4,8/5,9)	5,2 (4,5/5,6)	5,7 (5,2/6,1)*
Мочевина, ммоль/л	4,0 (3,4/5,0)	4,9 (3,6/5,7)	4,5 (3,5/5,2)	5,1 (3,9/5,7)
Креатинин, ммоль/л	82 (74/89)	78 (72/85)	76 (72/81)	78 (72/85)
АСТ, ед/л	22,2 (17,5/25,3)	18,7 (16,2/23,3)	17,6 (15,4/23,4)	30,4 (24,4/36,8)*^#
АЛТ, ед/л	23,0 (18,0/25,5)	15,3 (13,4/20,4)	15,8 (13,0/19,4)	36,4 (32,1/42,7) *^#
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,3/5,3)	4,8 (4,4/5,2)	5,0 (4,5/5,4)	4,9 (4,4/5,4)

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы по критерию Данна; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 2-й группы по критерию Данна; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы по критерию Данна. Сокращения: ОХС – общий холестерол; АСТ – аспрататаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; Э – эндометриоз тела матки; лА – анемия легкой степени; сА – анемия средней степени.

Вышеперечисленные показатели находились в пределах нормальных значений, характерных для испытуемых лиц контрольной группы, у больных аденомиозом вне зависимости от наличия анемии и степени ее тяжести. Следует отметить, что у больных аденомиозом с неосложненным течением или с железодефицитной анемией легкой степени тяжести все остальные анализируемые маркеры (общий холестерол и аминотрансферазы) также были определены в пределах контрольных значений. Статистически значимые изменения уровня холестерина были зафиксированы у 4 группы больных, аденомиоз которых протекал с анемией средней степени тяжести, и оказался на 19 % выше, чем у контрольной группы пациентов. Активность АЛТ и АСТ также была статистически значимо увеличена относительно контрольных значений в сыворотке крови больных 4 группы – на 58 % и 37 % соответственно.

Также в составе биохимического анализа крови был определен ряд маркеров, характеризующих обмен железа и активность воспалительного процесса (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Показатели обмена железа и активности воспаления в крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии (Me (p0,25/p0,75))

Исследуемые показатели	Группы, №			
	1 (контр)	2 (Э)	3 (Э+лА)	4 (Э+сА)
Сывороточное железо, мкмоль/л	15,7 (11,3/20,5)	14,7 (10,8/17,7)	5,1 (4,2/8,9)*^	4,0 (3,0/6,2)*^
СРБ, мг/л	1,5 (0,4/2,0)	2,9 (1,5/4,8)	3,9 (2,6/5,2)*	3,7 (2,5/5,0)*
СА-125, МЕ/мл	13,1 (6,7/17,0)	13,7 (8,8/18,2)	22,8 (15,4/28,6)*	37,0 (25,5/47,9)*^

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы по критерию Данна; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 2-й группы по критерию Данна; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы по критерию Данна. Сокращения: СРБ – С-реактивный белок; СА-125 – углеводный антиген 125; Э – эндометриоз тела матки; лА – анемия легкой степени; сА – анемия средней степени.

Проведенное нами диссертационное исследование, продемонстрировало, что сывороточная концентрация железа у больных эндометриозом с анемией легкой и средней степени тяжести была снижена в 3,0 и 3,9 раза соответственно. В свою очередь отсутствие дефицита железа у пациентов группы 2 подтверждалось высоким уровнем железа в сыворотке крови, соответствующим контрольному уровню. В 3 и 4 группах содержание С-реактивного белка находилось в пределах общепринятого референсного интервала (до 5 мг/л), однако статистический анализ позволил сделать вывод о более высоком уровне данного острофазового белка – в 2,5 раза выше значения аналогичного параметра контрольной группы. Увеличение концентрации маркера СА-125, что достаточно характерно для больных аденомиозом и обычно достигает величин порядка 35 МЕ/мл, было определено у исследуемых лиц 3 и 4 групп с осложненным течением заболевания. В крови больных 3 группы было зарегистрировано увеличение данного биомаркера в 1,7 раза, а в крови больных 4 группы – в 2,8 раза. Таким образом, сочетанное течение железодефицитной анемии практически во всех ситуациях сопровождалось более выраженными метаболическими нарушениями, что позволяет предположить, что во многом анемия определяет тяжесть течения эндометриоза тела матки.

Анализ изменений в общем анализе крови позволил установить ряд принципиальных характеристик больных, которые подтвердили правильность проведенной стратификации больных по группам в зависимости от наличия и степени тяжести анемии (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Показатели общего анализа крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии (Me (p0,25/p0,75))

Исследуемые показатели	Группы, №			
	1 (контр)	2 (Э)	3 (Э+ЛА)	4 (Э+сА)
WBC, тыс/мкл	6,1 (5,2/6,8)	6,2 (5,3/6,8)	6,1 (5,3/6,9)	7,0 (6,4/7,8)*
NE, тыс/мкл	3,2 (2,5/4,0)	3,4 (2,8/4,1)	3,8 (2,9/4,5)	4,0 (3,0/4,5)
LY, тыс/мкл	2,2 (1,2/2,8)	1,8 (1,3/2,5)	1,7 (1,1/2,4)	2,2 (1,4/2,8)
MO, тыс/мкл	0,3 (0,1/0,5)	0,5 (0,2/0,6)	0,4 (0,2/0,6)	0,5 (0,2/0,7)
EO, тыс/мкл	0,3 (0,1/0,5)	0,2 (0,1/0,4)	0,2 (0,1/0,4)	0,3 (0,1/0,5)
BA, тыс/мкл	0,1 (0,0/0,2)	0,0 (0,0/0,2)	0,1 (0,0/0,2)	0,1 (0,0/0,2)
RBC, млн/мкл	4,3 (4,0/4,7)	4,3 (3,9/4,6)	4,2 (3,8/4,5)	4,1 (3,8/4,3)
HGB, г/л	132 (125/138)	131 (124/135)	112 (101/117)*^	85 (80/88)*^#
HCT, %	44 (40/48)	40 (36/45)	36 (32/40)*	30 (27/35)*^
MCV, фл	90,3 (84,5/93,7)	92,8 (86,1/94,7)	84,6 (79,4/88,0)	69,0 (65,2/75,6)*^#
MCH, пг	31,4 (29,5/33,0)	30,9 (29,0/32,0)	26,7 (24,5/28,7)*	20,8 (18,2/24,2)*^
MCHC, г/л	330 (318/339)	330 (317/338)	316 (303/326)	302 (290/314)*^
RDW-CV, %	13,2 (12,2/14,3)	13,4 (12,4/14,5)	16,1 (13,9/15,8)*	21,8 (18,4/23,5)*^#
PLT, тыс/мкл	202 (190/211)	255 (225/270)*	315 (273/331)*	326 (290/345)*^
PCT, %	0,26 (0,19/0,34)	0,18 (0,16/0,25)	0,22 (0,18/0,26)	0,27 (0,20/0,31)
MPV, фл	7,3 (5,6/8,7)	7,1 (5,9/8,4)	7,5 (6,3/8,5)	8,3 (6,5/9,0)
PDW, фл	15,4 (13,8/16,6)	16,2 (14,5/17,6)	16,1 (14,5/17,4)	15,4 (14,0/16,8)

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы по критерию Данна; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 2-й группы по критерию Данна; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы по критерию Данна. Сокращения: WBC – лейкоциты; NE – нейтрофилы; LY – лимфоциты; MO – моноциты; EO – эозинофилы; BA – базофилы; RBC – эритроциты; HGB – гемоглобин; HCT – гематокрит; RDW-CV – распределение эритроцитов по объему; PCT – тромбокрит; PLT – тромбоциты; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MPV – средний объем тромбоцита; PDW – распределение тромбоцитов по объему; Э – эндометриоз тела матки; ЛА – анемия легкой степени; сА – анемия средней степени.

Основное отличие заключалось в уровне гемоглобина крови, который находился в пределах контрольных значений для аналогичных показателей в группе 2, но снизился на 15 % в группе 3 и на 36 % в группе 4. Это соответствовало традиционным представлениям о классификации анемии – легкой степени (90–120 г/л) и средней степени тяжести (70–90 г/л). Закономерно были выявлены некоторые изменения, связанные с состоянием эритроцитов и гемоглобина, хотя абсолютная концентрация этих форменных элементов в крови статистически значимо не отличалась от контрольных цифр. Так в крови больных 3 и 4 групп относительно нормальных значений был снижен гематокрит – на 18 % и 32 % соответственно. В этих же группах больных было определено низкое среднее содержание гемоглобина в эритроците – на 15 % и 33 % соответственно ниже контроля, несмотря на тенденцию к снижению среднего объема рассматриваемых форменных элементов. Показатель среднего объема эритроцитов в крови больных эндометриозом и анемией легкой степени тяжести находился в пределах контрольных цифр, тогда как в общем анализе крови больных 4 группы аналогичный маркер был на 24 % снижен относительно значения соответствующего параметра 1 группы. Похожие результаты наблюдались у больных с аденомиозом и средней степени анемии, у которых средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах была снижена на 8 %. У пациентов 3 и 4 групп отмечались увеличенные значения объемного распределения эритроцитов крови на 22 % и 65 % соответственно. У 4 группы зафиксировали увеличение лейкоцитов на 15 %. Содержание тромбоцитов у испытуемых групп также было увеличенным на 26–61 %.

3.2 Особенности нарушений окислительного гомеостаза в крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии

Оценка общей антиоксидантной активности с использованием метода восстановления железа продемонстрировала пониженные показатели в плазме

крови у всех рассматриваемых лиц (таблица 3.4). На 14 % относительно контрольных цифр отмечалось падение данного параметра у больных 2 группы. На 24 % данный показатель был снижен у представителей 3 группы. Минимальные показатели антиоксидантной активности были определены в плазме крови больных аденомиозом с железодефицитной анемией средней степени тяжести. В этом случае данный показатель был на 31 % ниже значения соответствующего параметра практически здоровых испытуемых лиц, составивших контрольную группу.

Таблица 3.4 – Маркеры окислительного стресса в плазме крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии (Me (p0,25/p0,75))

Группы, №	Исследуемые показатели		
	ОАОА метод FRAP, мМ вит С	ОАОА метод ABTS, мМ вит С	Тиоловые группы, 100*е.о.п./конц. белка
1 (контр)	1,50 (1,44/1,55)	0,40 (0,38/0,42)	0,62 (0,61/0,64)
2 (Э)	1,29 (1,25/1,37)*	0,34 (0,32/0,37)*	0,58 (0,57/0,60)*
3 (Э+ЛА)	1,14 (1,09/1,20)*	0,33 (0,30/0,36)*	0,57 (0,55/0,59)*
4 (Э+сА)	1,04 (0,99/1,10)*^	0,28 (0,26/0,32)*	0,52 (0,50/0,55)*^

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы по критерию Данна; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 2-й группы по критерию Данна; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы по критерию Данна. Сокращения: ОАОА – общая антиоксидантная активность; Э – эндометриоз тела матки; ЛА – анемия легкой степени; сА – анемия средней степени.

Исследование изменений антирадикальной активности плазмы крови, проведенное с использованием катионного радикала ABTS, подтвердило результаты, полученные при изучении железо-восстанавливающей способности крови. Этот показатель был на 15–18 % ниже контрольных цифр в крови больных 2 и 3 групп (таблица 3.4). В плазме крови больных 4 группы и в этом случае были определены наиболее низкие значения анализируемого маркера, сниженные на 30 % относительно значения показателя практически здоровых испытуемых лиц 1 группы.

Уровень белковых сульфгидрильных групп в плазме крови обычно хорошо коррелирует с интегральными показателями антиоксидантного потенциала, так как SH-группы характеризуются одним из наиболее низких значений редокс потенциала и вносят ведущий вклад в восстановительную способность биообъектов и биожидкостей. Анализируемый параметр у всех испытуемых групп был снижен относительно контроля (таблица 3.4, рисунок 3.1).

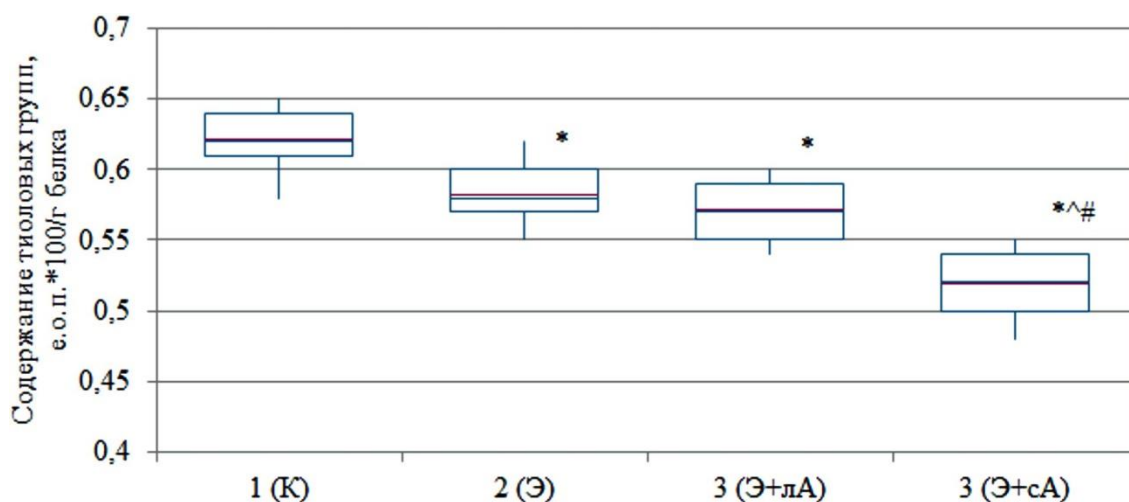


Рисунок 3.1 – Уровень тиоловых групп в плазме крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии (Ме (p0,25/p0,75)): * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы по критерию Данна; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 2-й группы по критерию Данна; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы по критерию Данна.

Сокращения: Э – эндометриоз тела матки; лА – анемия легкой степени;
сА – анемия средней степени

При этом для больных с заболеванием без осложнения и больных эндометриозом с анемией легкой степени тяжести были характерны сниженные на 7–8 % значения данного маркера. Развитие железодефицитной анемии средней степени тяжести у больных женщин с эндометриозом тела матки сопровождалось снижением уровня тиоловых групп на 16 % относительно данных аналогичного параметра группы относительно здоровых женщин.

Ключевым регулятором редокс гомеостаза в эритроцитарной взвеси служит также тиолсодержащий трипептид глутатион, который многими исследователями рассматривается в качестве одного из наиболее чувствительных маркеров окислительного стресса. В настоящем исследовании была установлена сниженная

на 10 % активность восстановленной формы глутатиона в эритроцитах только 4 группы больных (таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Маркеры окислительного стресса в эритроцитарной взвеси больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии (Ме (p0,25/p0,75))

Группы, №	Исследуемые показатели	
	ТБК-реактивные продукты, усл. ед.	Глутатион, мкмоль/мл
1 (контр)	0,64 (0,58/0,71)	2,51 (2,42/2,64)
2 (Э)	0,69 (0,66/0,75)	2,46 (2,39/2,54)
3 (Э+ЛА)	0,71 (0,66/0,76)	2,41 (2,35/2,48)
4 (Э+сА)	0,79 (0,75/0,85)*	2,27 (2,20/2,37)*^

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы по критерию Данна; ^ – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 2-й группы по критерию Данна; # – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы по критерию Данна. Сокращения: ТБКРП – продукты реакции с тиобарбитуровой кислотой; Э – эндометриоз тела матки; ЛА – анемия легкой степени; сА – анемия средней степени.

Определение ТБК-реактивных продуктов в крови, выявило, что у больных 4 группы более высокий уровень этих компонентов. В данном случае уровень рассматриваемого показателя был на 23 % выше контрольных значений (таблица 3.5). Таким образом, в крови больных аденомиозом сочетанным с анемией средней степени тяжести были выявлены все классические лабораторные симптомы окислительного стресса: увеличение образования / накопления продуктов свободнорадикальных повреждений биомолекул и снижение защитного потенциала антиоксидантной системы.

Анализ состояния ферментного звена системы антиоксидантной защиты включал анализ в эритроцитарной взвеси активности глутатионпероксидазы, каталазы и глутатионредуктазы. В результате выполненных экспериментов было выявлено, что для каталазной и глутатионпероксидазной активности была характерна тенденция к снижению в крови больных аденомиозом, тогда как активность глутатионредуктазы повышалась относительно контроля. Активность каталазы была снижена в гемолизатах эритроцитов пациентов из всех трех исследуемых групп на 23–33 % по сравнению с данными аналогичного биомаркера контрольной группы (рисунок 3.2).

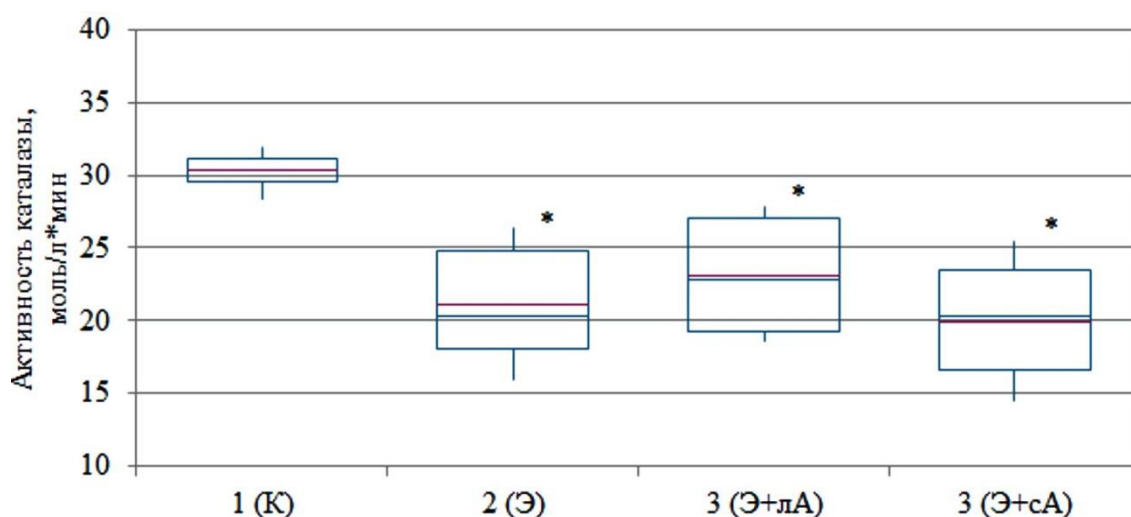


Рисунок 3.2 – Активность каталазы в крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии (Me ($p_{0,25}/p_{0,75}$)): * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы.

Сокращения: Э – эндометриоз тела матки; лА – анемия легкой степени;
сА – анемия средней степени

Активность еще одного фермента – глутатионпероксидазы также было снижено во всех группах больных разными формами эндометриоза. Однако снижение активности этого фермента достигало 3,7–4,1 раз относительно нормальных значений, определенных у испытуемых лиц контрольной группы (рисунок 3.3). В любом случае каких-либо существенных различий вышеописанных ферментных маркеров в крови больных 2–4 групп между собой выявлено не было.

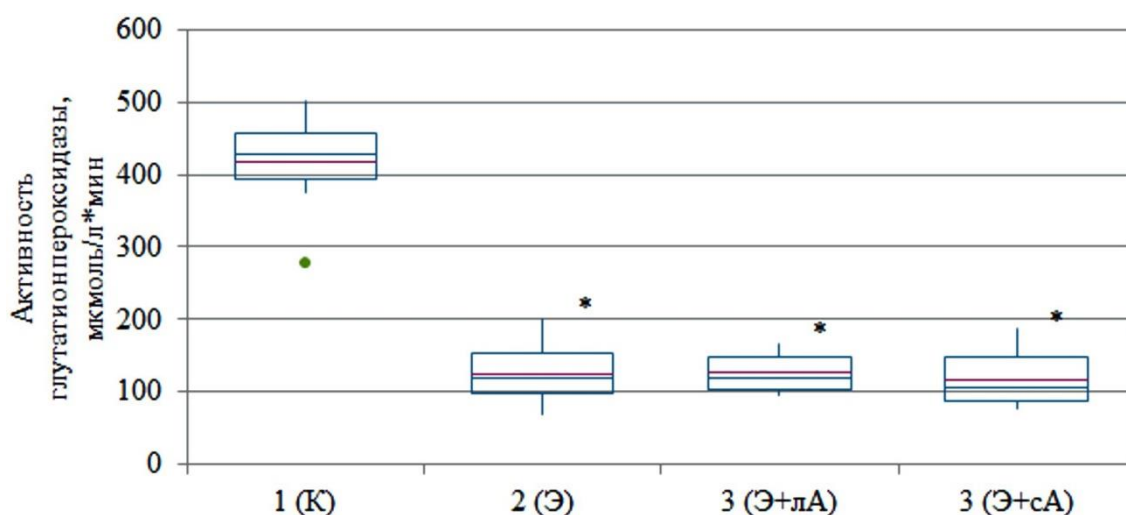


Рисунок 3.3 – Активность глутатионпероксидазы в крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии (Me ($p_{0,25}/p_{0,75}$)): * – $p < 0,05$ в сравнении с показателями 1-й группы. Сокращения: Э – эндометриоз тела матки; лА – анемия легкой степени;
сА – анемия средней степени

Активность глутатионредуктазы в группах больных женщин с эндометриозом изменялась противоположным образом. На фоне неосложненного течения эндометриоза тела матки и аденомиоза, сочетанного с железодефицитной анемией легкой степени тяжести наблюдались тенденции роста активности анализируемого фермента. На этапе поступления в дневной стационар редуктазная активность крови больных 2 и 3 групп превышала контрольные цифры на 56–63 %. Контрольные значения рассматриваемого показателя составляли 760 (594/850) мкмоль/л*мин, медианные значения активности фермента в эритроцитах больных 2–3 групп достигали 1185–1240 мкмоль/л*мин. Для больных аденомиозом с анемией средней степени тяжести была характерна иная лабораторная картина, сопровождаемая относительно низким уровнем активности глутатионредуктазы, составляющей 545 (435/620) мкмоль/л*мин в эритроцитарной взвеси.

Резюмируя данные, представленные в этой главе, следует выделить ряд характерных особенностей метаболических нарушений у больных эндометриозом, в том числе с сочетанным течением железодефицитной анемии. Во-первых, анемия и степень ее тяжести очевидно оказывают один из ключевых эффектов, связанных с общей тяжестью метаболических нарушений. Это прослеживается на примере активности воспалительного процесса, более высокого по данным уровня маркеров – острофазового С-реактивного белка, количества лейкоцитов и гликопротеина СА-125 в крови пациентов с эндометриозом 3 группы. В биохимическом анализе крови пациентов с анемией средней степени тяжести установлены следующие особенности: более высокий уровень общего холестерина и активности лабораторных маркеров синдрома цитолиза. Окислительный стресс, как известно, является ведущим звеном, обуславливающим тяжесть патологического процесса у 3 и 4 групп испытуемых. При этом лабораторные симптомы окислительного стресса были определены в крови больных всех трех опытных групп, но наиболее выражены они были в биологической жидкости больных 4 группы. В том числе только в крови больных аденомиозом с анемией средней степени тяжести была снижена концентрация

глутатиона, а активность глутатионредуктазы имела явную тенденцию к снижению, что указывало на декомпенсированный характер изменений функционального состояния антиоксидантной системы. Лабораторная картина, описанная в данной главе, свидетельствует о целесообразности персонифицированного подхода к лабораторной диагностике эндометриоза с учетом коморбидных форм и сочетанных заболеваний, а также о перспективе антиоксидантной терапии при достаточном обосновании ее необходимости, как в случае больных с анемией средней степени тяжести на фоне эндометриоза тела матки.

ГЛАВА 4.**ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ
НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
АДЕНОМИОЗОМ НА ФОНЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ**

Учитывая выявленные нарушения окислительного гомеостаза у больных аденомиозом с сочетанным течением анемии легкой и средней степени тяжести, описанные в предыдущей главе, можно было бы ожидать высокой эффективности антиоксидантной коррекции не только прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса, но также дефицита железа, воспалительной реакции и частоты эпизодов обострения аденомиоза. В качестве средств антиоксидантной направленности действия использовали витамин А (100000 МЕ/сутки) и Е (α-токоферола ацетат, 100 мг/сутки), липоевая кислота (200 мг/сутки), коэнзим Q₁₀ (500 мг/сутки), которые традиционно применяются в гинекологической практике, хотя очевидно, что какой-либо тропности действия для них не характерно. Антиоксидантная терапия при этом дополняла медикаментозное лечение аденомиоза и прием пероральных форм железосодержащих препаратов.

**4.1 Влияние антиоксидантной терапии на изменения метаболического
профиля больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии**

Для оценки полугодовой динамики изменений метаболического профиля больных женщин с аденомиозом и железодефицитной анемией легкой и средней степени тяжести (3 и 4 группы соответственно) на фоне проводимой антиоксидантной терапии акцентировали свое внимание на тех лабораторных показателях, которые продемонстрировали статистически значимые различия с

контрольной группой на первоначальном этапе наблюдений. У больных из 4 группы на этом этапе был выявлен высокий уровень общего холестерина в крови по сравнению с контрольными цифрами на 19 % (таблица 3.1). Стоит отметить тот факт, что уровень общего холестерина не уменьшился после лечения препаратами, содержащими железо. Наблюдение испытуемых пациентов на протяжении полугода показало, что содержание холестерина находилось пределах 5,5–5,8 ммоль/л. Дополнительный прием антиоксидантов способствовал уменьшению содержания анализируемого метаболита липидного происхождения уже к 3 месяцу наблюдений до уровня 5,2 (4,8/5,4) ммоль/л, что также соответствовало контрольным цифрам.

Таблица 4.1 – Изменения активности аминотрансфераз в крови больных аденомиозом на фоне анемии и проведении антиоксидантной терапии (Ме (p0,25/p0,75))

Исследуемые группы		Исследуемые показатели	
№ подгруппы	Этап наблюдения, мес.	АСТ, ед/л	АЛТ, ед/л
3А	0	17,6 (15,4/23,4)	15,8 (13,0/19,4)
	1	18,2 (15,7/24,0)	17,4 (15,0/21,3)
	3	20,4 (16,4/23,8)	18,0 (15,2/22,5)
	6	19,5 (16,1/25,0)	16,9 (14,2/21,7)
3В	0	17,4 (14,9/22,8)	16,0 (13,1/23,1)
	1	16,9 (14,4/21,5)	17,0 (14,6/25,8)
	3	17,8 (14,5/20,8)	16,5 (14,0/23,4)
	6	19,0 (15,8/23,6)	19,1 (16,2/25,0)
4А	0	30,4 (24,4/36,8)*	36,4 (32,1/42,7)*
	1	20,4 (16,1/24,5)^	24,3 (19,5/29,4)^
	3	21,2 (16,0/23,8)	20,7 (16,4/24,5)
	6	19,5 (15,7/24,0)	18,0 (15,4/22,7)
4В	0	31,0 (25,3/36,0)*	38,3 (33,5/44,1)*
	1	19,8 (15,5/24,6)^	22,1 (17,7/25,6)^
	3	20,3 (16,2/24,6)	20,6 (15,4/24,2)
	6	19,4 (17,0/24,2)	20,4 (17,2/23,7)

Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой; ^ – статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с ранее полученным значением показателя. Сокращения: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Важной особенностью метаболических нарушений в сыворотке крови испытуемых лиц 4 группы следует отметить увеличенные значения маркеров цитолиза – активности трансаминаз сыворотки крови. Исходные значения активности АЛТ и АСТ были увеличены до начала терапии на 58 % и 37 % соответственно (таблица 3.1). После 1 месяца терапии, дополненной введением средств антиоксидантной направленности действия, у испытуемых пациентов уровень активности АЛТ и АСТ был снижен до значений контрольной группы. Исходный уровень рассматриваемых трансаминаз в крови у женщин 3 группы был в пределах контрольных цифр. В динамике наблюдения за пациентами этой группы в течение 6 месяцев каких-либо изменений, анализируемых биомаркеров не было выявлено (таблица 4.1).

Активность сывороточного железа была снижена в крови больных 3-4-й групп, что было одним из подтверждающих факторов наличия и степени тяжести анемии (таблица 4.2). Нами была проанализирована динамика восстановления концентрации ионов железа в сыворотке крови. На фоне анемии легкой степени тяжести у больных эндометриозом концентрация сывороточного железа оставалась низкой, в пределах исходного значения показателя, на этапах 1 и 3 месяцев наблюдений. Только спустя 6 месяцев терапии и наблюдений уровень анализируемого лабораторного показателя увеличивался на 61–65 %. Такая тенденция была характерна для обеих подгрупп и соответственно не зависела от схемы применяемой терапии. Отчетливо была заметна разница между применением антиоксидантов и терапии только по стандартной схеме в крови больных 4 группы. В сыворотке крови больных подгруппы 4А концентрация ионов железа после 6 месяцев лечения оставалась сниженной относительно контроля в 2,2 раза. Для подгруппы 4В в аналогичных условиях было характерно также сниженное значение сывороточного железа, но только на 74 %, а статистически значимые изменения в сторону роста лабораторного показателя были зафиксированы уже спустя 1 месяц лечения.

Таблица 4.2 – Изменения показателей обмена железа и активности воспаления в крови больных аденомиозом на фоне анемии и проведении антиоксидантной терапии (Ме (p0,25/p0,75))

Исследуемые группы		Исследуемые показатели		
№ группы	Этап наблюдения, мес.	Сывороточное железо, мкмоль/л	СРБ, мг/л	СА-125, МЕ/мл
3А	0	5,1 (4,2/8,9)*	3,9 (2,6/5,2)*	22,8 (15,4/28,6)*
	1	6,4 (4,7/9,2)*	3,5 (2,4/5,0)*	17,8 (14,4/26,8)
	3	5,8 (5,1/10,4)*	3,2 (2,3/4,8)*	20,4 (15,2/25,6)
	6	8,2 (6,3/12,6)*^	2,4 (1,3/4,2)^	18,1 (14,0/23,8)
3В	0	5,2 (3,6/8,2)*	4,0 (2,7/5,0)*	24,0 (17,3/30,2)*
	1	6,7 (4,4/10,2)*	3,5 (2,4/4,4)*	17,9 (13,5/24,7)^
	3	7,0 (5,5/10,8)*	3,4 (2,3/4,0)*	19,4 (15,0/24,0)
	6	8,6 (6,4/12,0)*^	1,8 (1,2/2,8)^	16,2 (13,4/23,6)
4А	0	4,0 (3,0/6,2)*	3,7 (2,5/5,0)*	37,0 (25,5/47,9)*
	1	6,0 (4,1/7,0)*	4,1 (2,5/5,0)*	35,3 (26,0/45,4)*
	3	6,7 (4,3/7,5)*	3,3 (2,2/4,5)*	33,1 (25,4/40,2)*
	6	7,2 (4,6/8,2)*	2,8 (1,7/3,8)*^	25,3 (19,7/30,2)*^
4В	0	4,1 (3,1/5,8)*	3,9 (2,4/5,1)*	38,5 (26,2/47,4)*
	1	5,8 (4,4/6,8)*^	2,5 (1,3/3,5)^	33,6 (23,5/38,1)*
	3	7,4 (6,2/8,5)*^	2,2 (1,0/3,2)	24,3 (19,2/28,3)*^
	6	9,0 (6,5/12,1)*^	2,3 (1,1/3,4)	19,3 (15,7/24,0)

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) при сравнении с ранее полученным значением показателя. Сокращения: СРБ – С-реактивный белок.

Концентрация С-реактивного белка, коррелирующая с активностью воспалительного процесса, на исходном этапе наблюдения была увеличена в крови больных 3 и 4 групп в 2,5–2,6 раза (таблица 4.2). В связи с этим мы наблюдали за изменениями данного острофазового белка во время лечения. Было выявлено, что в 3 группе концентрация белка сыворотки крови не уменьшалась в течение 3 месяцев на фоне стандартного курса лечения. Усиление курса терапии дополнительным введением средств антиоксидантной направленности действия не позволило добиться лучшего результата в 3 группе больных. Концентрация С-реактивного белка в 1 и 3 месяцы наблюдения оставалась увеличенной в 2,3 раза, но снижалась только к 6 месяцу лечения до контрольного уровня. В 4 группе

больных динамика изменений концентрации белка острой фазы отличалась в зависимости от типа проводимой терапии. На фоне стандартного курса применения железосодержащих препаратов концентрация С-реактивного белка оставалась увеличенной на протяжении всего наблюдения, небольшое статистически значимое снижение было определено только на 6 месяце лечения. При этом даже в этом случае через полгода уровень рассматриваемого острофазового белка превышал контрольные значения на 87 %. Введение антиоксидантов в состав комплексной терапии больных аденомиозом с железодефицитной анемией средней степени тяжести способствовало быстрому снижению анализируемого биомаркера, который уже через 1 месяц наблюдений достигал контрольных цифр, характерных для практически здоровых людей 1 группы.

Концентрации маркера СА-125 также была увеличена в сыворотке крови больных 3 и 4 групп. Следует отметить, что у больных 3 группы концентрация данного маркера быстро возвращается к нормальным значениям после начала проведения стандартного курса терапии противовоспалительными и железосодержащими лекарственными препаратами (таблица 4.2). В обеих подгруппах А и В концентрация СА-125 уже в 1 месяц наблюдений снижалась и достигала контрольного уровня. Менее позитивной оказалась динамика анализируемого маркера в крови 4 группы. В подгруппе 4А концентрация СА-125 оставалась высокой даже спустя 6 месяцев наблюдений и была увеличена на 93 % по сравнению с контролем. На фоне антиоксидантной терапии в течение 3 месяцев исследования уровень биомаркера снизился на 37 % относительно первоначальных показателей. Уровень анализируемого биомаркера на 4 месяце лечения у больных подгруппы 4В практически не отличался от данных контрольной группы.

На основании всего вышесказанного можем отметить, что полученные данные показали лучшую динамику нормализации нарушений обмена железа и активности воспалительного процесса у больных с патологическим процессом на фоне дополнительного приема средств антиоксидантной направленности

действия. Наиболее заметна эффективность антиоксидантов на фоне железодефицитной анемии средней степени тяжести, тогда как метаболические нарушения в крови больных 3 группы сравнительно легко нормализовались в условии проведения лечения по традиционной схеме.

4.2 Влияние антиоксидантной терапии на изменения прооксидантно-антиоксидантного статуса крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии

Проведение лабораторных исследований, как и в предыдущей главе, а также с учетом необходимости оценки эффективности антиоксидантной терапии, включало анализ функционального состояния окислительного гомеостаза. У пациентов 3 и 4 групп была определена общая антиоксидантная активность плазмы крови на разных этапах наблюдения и в условии проведения стандартной или дополненной ретинолом, α -токоферолом, убихиноном и липоевой кислотой терапии.

Оценка общей антиоксидантной активности плазмы крови была определена известным методом FRAP. Уровень антиоксидантной активности в крови пациентов 3 и 4 групп в фазе обострения эндометриоза тела матки был снижен на 24–31 %, но в процессе проведения терапии наблюдался постепенный рост железовосстанавливающей способности (таблица 4.3). Однако на фоне стандартной схемы терапии, без использования антиоксидантов, рост данного параметра составлял только 8–13 % от исходного значения. Таким образом, железо-восстанавливающая способность биожидкости больных 3А и 4А подгрупп оставалась сниженной на 18–21 % относительно контроля. Добавление витаминов и витаминоподобных соединений с антиоксидантной активностью способствовало статистически значимому увеличению анализируемого маркера уже в 1 месяц терапии. При этом железо-восстанавливающая активность плазмы

крови больных эндометриозом тела матки с анемией легкой или средней степени тяжести возрасла сразу до уровня, характерного для добровольцев контрольной группы. На отдельных этапах наблюдений медианный уровень антиоксидантной активности даже превышал нормальные значения, определенные у практически здоровых людей (рисунок 4.1).

Таблица 4.3 – Изменения общей антиоксидантной активности плазмы крови больных аденомиозом на фоне анемии и проведении антиоксидантной терапии (Ме (p0,25/p0,75))

Исследуемые группы		Исследуемые показатели	
№ группы	Этап наблюдения, мес.	ОАОА метод FRAP, мМ вит С	ОАОА метод ABTS, мМ вит С
3А	0	1,14 (1,09/1,20)*	0,33 (0,30/0,36)*
	1	1,04 (0,96/1,17)*	0,34 (0,30/0,37)*
	3	1,23 (1,11/1,28)*	0,28 (0,25/0,33)*
	6	1,23 (1,14/1,35)*	0,37 (0,32/0,40)*^
3В	0	1,14 (1,05/1,20)*	0,35 (0,30/0,37)*
	1	1,42 (1,31/1,54)*^	0,44 (0,39/0,46)^
	3	1,48 (1,38/1,60)	0,47 (0,43/0,50)
	6	1,42 (1,32/1,55)	0,45 (0,42/0,48)
4А	0	1,04 (0,99/1,10)*	0,28 (0,26/0,32)*
	1	1,02 (0,93/1,10)*	0,30 (0,26/0,33)*
	3	1,14 (1,06/1,21)*^	0,35 (0,32/0,39)*^
	6	1,18 (1,08/1,26)*	0,34 (0,30/0,38)*
4В	0	1,02 (0,96/1,08)*	0,29 (0,26/0,33)*
	1	1,54 (1,40/1,61)^	0,42 (0,38/0,45)^
	3	1,65 (1,48/1,75)^	0,51 (0,46/0,55)^
	6	1,38 (1,28/1,46)*^	0,48 (0,44/0,53)

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) при сравнении с ранее полученным значением показателя. Сокращения: ОАОА – общая антиоксидантная активность.

Сопоставимые данные были получены при анализе антирадикальной способности плазмы крови больных 3 и 4 групп в динамике лечения. На этапе обострения заболевания способность нейтрализовать катионные радикалы ABTS была закономерно снижена в обеих группах больных на 18–30 %. Наиболее

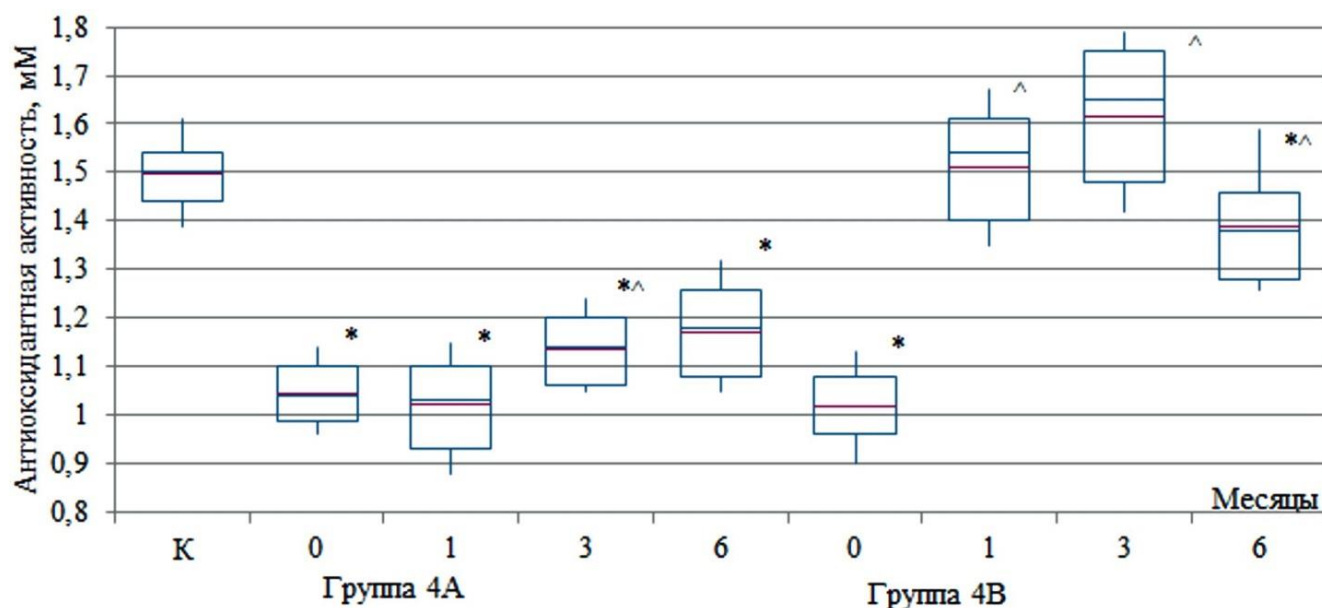


Рисунок 4.1 – Изменения железо-восстанавливающей способности плазмы крови больных аденомиозом на фоне анемии средней степени тяжести и проведения антиоксидантной терапии (Me (p0,25/p0,75)); * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) при сравнении с ранее полученным значением показателя

низкие значения соответствовали более тяжелому течению эндометриоза, сочетанного с железодефицитной анемией средней степени тяжести. В ходе проведения лечения испытуемых пациентов по стандартной схеме удавалось добиться незначительного прироста антирадикальной активности плазмы крови (таблица 4.3). Так в подгруппе 3А к 6 месяцу наблюдений уровень анализируемого показателя увеличился на 32 % по отношению к предыдущим данным, полученным на этапе 3 месяца клинического исследования. На 3 месяце наблюдений испытуемых из подгруппы 4А было отмечен рост параметра на 25 % по отношению к исходным данным. Несмотря на это показатель антирадикальной сорбционной способности плазмы крови больных 3А и 4А подгрупп оставался ниже контрольного на 8–16 %. Использование средств антиоксидантной направленности действия приводило к статистически значимому увеличению анализируемого маркера уже на 1 месяце наблюдений, аналогично выявленной тенденции для железо-восстанавливающей способности плазмы крови. При этом также уровень антирадикальной способности сразу возрастал в подгруппах 3В и 4В до контрольного уровня и даже выше. На отдельных этапах исследования

уровень способности нейтрализовать радикалы ABTS превышал контрольные значения на 18–28 %.

Оценка функционального состояния неферментного звена системы антиоксидантной защиты включала установление концентрации в эритроцитарной взвеси восстановленного глутатиона и содержания SH-групп в плазме крови женщин 3–4 групп. Уровень тиоловых групп был исходно снижен у больных эндометриозом с сочетанным течением железодефицитной анемии на 8–16 %. Проведение стандартного курса лечения характеризовалось сохранением низких данных общего содержания сульфгидрильных групп в плазме крови даже спустя полгода наблюдений (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Изменения показателей тиолового метаболизма в крови больных аденомиозом на фоне анемии и проведении антиоксидантной терапии (Ме (p0,25/p0,75))

Исследуемые группы		Исследуемые показатели	
№ группы	Этап наблюдения, мес.	SH-группы, е.о.п.*100/г белка	Глутатион, мкмоль/мл
3А	0	0,57 (0,55/0,59)*	2,41 (2,35/2,48)
	1	0,57 (0,55/0,59)*	2,39 (2,30/2,43)
	3	0,58 (0,56/0,60)*	2,44 (2,36/2,51)
	6	0,57 (0,56/0,60)*	2,50 (2,39/2,55)
3В	0	0,56 (0,55/0,58)*	2,35 (2,30/2,41)*
	1	0,60 (0,58/0,61)*^	2,43 (2,38/2,50)^
	3	0,62 (0,60/0,64)	2,57 (2,46/2,65)^
	6	0,60 (0,59/0,63)	2,50 (2,44/2,56)
4А	0	0,52 (0,50/0,55)*	2,27 (2,20/2,35)*
	1	0,54 (0,51/0,55)*	2,20 (2,11/2,33)*
	3	0,54 (0,52/0,57)*	2,33 (2,17/2,42)*
	6	0,55 (0,52/0,57)*	2,31 (2,20/2,42)*
4В	0	0,52 (0,49/0,54)*	2,24 (2,17/2,35)*
	1	0,58 (0,55/0,60)*^	2,47 (2,35/2,56)^
	3	0,62 (0,59/0,64)^	2,54 (2,38/2,64)^
	6	0,58 (0,55/0,60)^	2,42 (2,32/2,51)

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) при сравнении с ранее полученным значением показателя.

Дополнение комплексной схемы лечения средствами антиоксидантной направленности действия способствовало быстрому росту анализируемого маркера до 12 % уже в первый месяц наблюдений, а к 3 месяцу исследования данный параметр не имел столь значимых отличий по сравнению с аналогичным параметром относительно здоровой группы.

Значения показателя содержания восстановленной формы глутатиона в эритроцитарной взвеси крови больных 3 группы находились в пределах условной нормы на протяжении всего эксперимента (таблица 4.4). Анемия средней степени тяжести у больных эндометриозом тела матки сопровождалась сниженной концентрацией гамма-глутамил-цистеинил-глицина на 10 %, а стандартный курс терапии не был способен обеспечить поддержание более высокой концентрации клеточного метаболита. Комплексное лечение с использованием не только пероральных железосодержащих препаратов, но и витаминов-антиоксидантов обеспечивало быстрый рост содержания глутатиона в эритроцитарной взвеси, которое уже в 1 месяц наблюдений не имело статистически значимых различий от контрольного уровня аналогичного маркера.

Рассмотрение характера изменений маркеров свободнорадикальных повреждений нуклеиновых кислот и перекисного окисления липидов также подтвердило высокую степень оксидативного стресса у испытуемых женщин, страдающих аденомиозом с анемией средней степени тяжести. Так активность ТБК-реактивных продуктов не имела различий с контрольными значениями соответствующего маркера ни на одном из этапов эксперимента пациентов 3 группы вне зависимости от типа применяемой терапии (таблица 4.5). Для лиц 4 экспериментальной группы были характерны высокие значения данного маркера окислительного стресса, увеличенные на 25 % на начальном этапе наблюдения. Проведение стандартного курса терапии обеспечивало частичное снижение уровня ТБК-реактивных продуктов к 3 месяцу, а к 6 месяцу наблюдалась полная нормализация уровня продуктов липопероксидации в эритроцитарной взвеси больных. Применение антиоксидантной терапии способствовало ускоренному снижению образования и накопления продуктов перекисного окисления липидов.

В подгруппе 4В наблюдалось статистически значимое снижение концентрации ТБК-реактивных продуктов уже в 1 месяц – на 16 % относительно исходных значений с достижением контрольного уровня соответствующего показателя.

Таблица 4.5 – Изменения маркеров окислительного стресса в крови больных аденомиозом на фоне анемии и проведении антиоксидантной терапии (Ме (p0,25/p0,75))

Исследуемые группы		Исследуемые показатели	
№ группы	Этап наблюдения, мес.	ТБК-реактивные продукты, усл. ед.	8-OHdG, нг/мл
3А	0	0,71 (0,66/0,76)	35,6 (32,4/38,0)*
	1	0,72 (0,66/0,80)	33,7 (31,2/36,1)*
	3	0,61 (0,56/0,71)	24,5 (21,8/27,4)^
	6	0,63 (0,54/0,70)	23,4 (20,3/25,0)
3В	0	0,72 (0,66/0,78)	34,9 (32,2/39,0)*
	1	0,63 (0,59/0,70)	26,8 (23,4/30,5)^
	3	0,62 (0,54/0,65)	23,2 (19,5/25,6)^
	6	0,60 (0,55/0,65)	24,0 (20,7/26,0)
4А	0	0,80 (0,76/0,85)*	48,2 (43,3/52,1)*
	1	0,85 (0,79/0,92)*	40,2 (36,4/46,7)*
	3	0,73 (0,64/0,82)*^	32,1 (28,7/35,8)*^
	6	0,71 (0,63/0,78)	27,5 (23,5/32,9)
4В	0	0,82 (0,76/0,86)*	47,8 (42,5/53,4)*
	1	0,69 (0,60/0,74)^	30,2 (26,9/36,4)*^
	3	0,71 (0,63/0,75)*	23,5 (19,4/25,6)^
	6	0,68 (0,60/0,75)	21,8 (18,8/24,3)

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) при сравнении с ранее полученным значением показателя. Сокращения: ТБК – тиобарбитуровая кислота; 8-OHdG – 8-ОН-дезоксигуанозин.

Параллельно анализу изменений продуктов липопероксидации было выполнено определение концентрации маркера окислительных повреждений нуклеиновых кислот. В результате было установлено, что исходное содержание 8-OHdG было увеличено в плазме крови больных 3 группы в 1,6 раза, а в плазме крови больных 4 группы – в 2,2 раза (таблица 4.5). Стандартный курс лечения больных 3 группы в подгруппе 3А характеризовался поддержанием исходно

высокого уровня концентрации изученного маркера до 1 месяца наблюдений с последующим снижением его на 27 % вплоть до контрольных значений соответствующего лабораторного показателя. На фоне введения антиоксидантов витаминного происхождения концентрации 8-OHdG в плазме крови снижалась уже через месяц. Более высокий уровень содержания продукта оксидативных повреждений нуклеиновых кислот в плазме крови больных 4 группы характеризовался также большей ригидностью к изменениям в ходе лечения. На фоне стандартного курса терапии повышенный относительно контроля уровень концентрации в плазме 8-OHdG был до 3 месяцев наблюдений и только спустя полгода уровень маркера уменьшился до нормальных значений. Антиоксидантная терапия также привела к снижению уровня 8-OHdG в крови на 37 % за 1 месяц лечения. К 3 месяцу терапии данная позитивная тенденция сохранялась и после снижения уровня анализируемого маркера еще на 22 % он достигал контрольных цифр (22,2 (19,0/24,3) нг/мл).

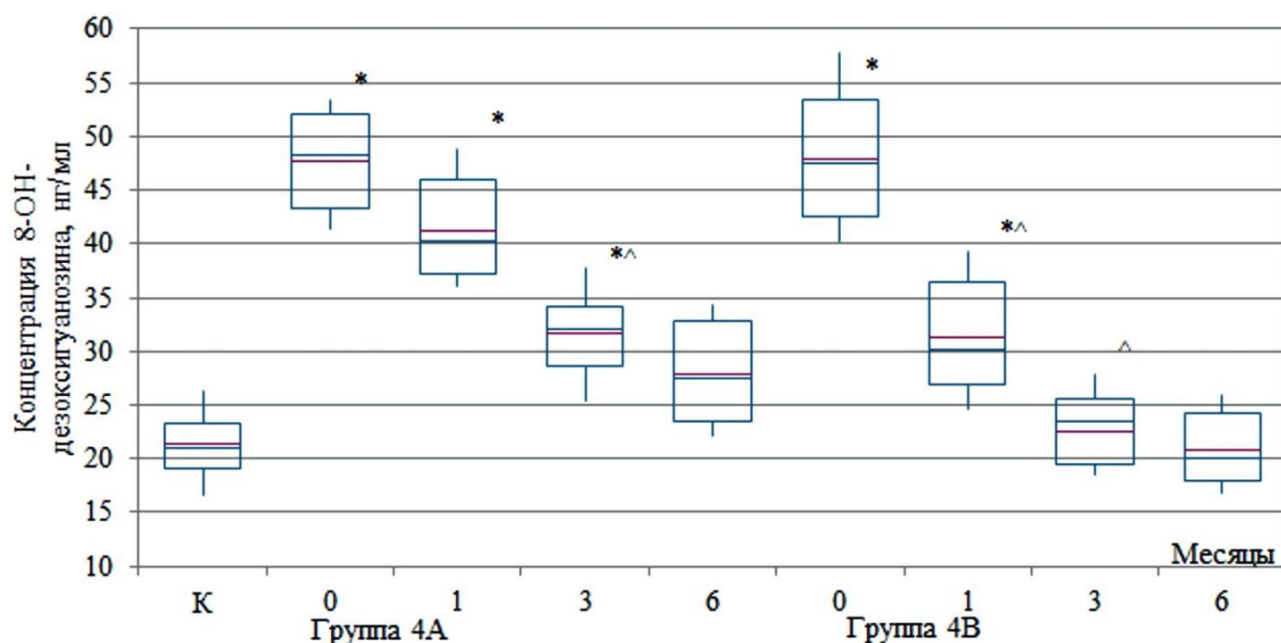


Рисунок 4.2 – Изменения концентрации 8-OH-дезоксигуанозина в крови больных аденомиозом на фоне анемии средней степени тяжести и проведения антиоксидантной терапии (Me (p0,25/p0,75)): * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой; ^ – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) при сравнении с ранее полученным значением показателя

Результаты анализа изменений состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса в крови больных аденомиозом с анемией легкой и средней степени

подтвердили наличие зависимости от степени тяжести железодефицитного состояния. Анализ изменений метаболических показателей в динамике проведения терапии показал наличие выраженного влияния антиоксидантной терапии с использованием ретинола, α -токоферола, убихинона и липоевой кислоты. Влияние перечисленных витаминов и витаминоподобных соединений заключалось в увеличении темпов нормализации окислительного гомеостаза, а именно увеличении антиоксидантной активности и снижении концентрации продуктов оксидативных модификаций биомолекул, которые ассоциировались с противовоспалительной направленностью терапии и лучшими результатами восполнения дефицита железа у больных эндометриозом тела матки.

ГЛАВА 5.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

5.1 Анализ влияния степени тяжести железодефицитного состояния на метаболические нарушения в крови больных эндометриозом тела матки

Стандартный набор лабораторных тестов для больных аденомиозом включает выполнение общего анализа крови и ряда биохимических тестов, направленных на оценку выраженности воспалительной реакции и патологического процесса в яичниках (онкомаркер СА-125). Нами был также проанализирован широкий спектр показателей состояния обмена веществ, в том числе обмена железа и прооксидантно-антиоксидантного баланса, так как в исследование были включены больные с железодефицитной анемией и была апробирована эффективность комплексной антиоксидантной терапии.

Результаты исследования показали увеличение концентрации в плазме крови АЛТ, АСТ и общего холестерина у больных 4 группы с железодефицитной анемией и аденомиозом. Очевидно, что для больных с увеличением степени тяжести анемии будет характерно нарастание лабораторных симптомов железодефицитного состояния и вероятно воспаления, однако реакция маркеров обмена липидов и цитолитического синдрома несколько неожиданная. Увеличение концентрации общего холестерина можно рассматривать в качестве маркера эндотелиальной дисфункции у больных аденомиозом – одного из основных компонентов патогенеза рассматриваемого патологического процесса. Считается, что формирование новых кровеносных сосудов в месте эндометриоидных имплантов играет главную роль в росте эндометриоидных клеток [26]. Эндотелиальная дисфункция при этом может инициировать порочный круг, который замыкают смещение ангиогенеза в сторону

проангиогенных компонентов, отек и гипоксия. В этом плане смещение окислительного гомеостаза в сторону преобладания прооксидантных факторов также является фактором прогрессирования эндотелиальной дисфункции у больных аденомиозом. Это достаточно интересное наблюдение, которое тем не менее требует более детального анализа баланса ангиогенных факторов, маркеров васкуляризации и липидного обмена у больных изученных групп.

Исследования показали, что развитие и прогрессирование аденомиоза стимулируется гиперхолестеринемией, и что гиперхолестеринемия положительно коррелирует с возникновением эндометриоза [40]. При этом имеется ряд научных работ, в которых не было получено статистически значимых данных об ассоциации дислипидемии и эндометриоза [152]. Такие противоречия могут быть результатом разных подходов к формированию выборок для исследований. В частности, в нашей работе показано, что гиперхолестеринемия выявляется только у больных аденомиозом с анемией средней степени тяжести. Однако, если бы мы не учитывали этот фактор в распределении групп мы бы наверняка не получили различий лабораторных показателей липидного обмена.

Увеличение активности неспецифических маркеров цитолитического синдрома (АСТ и АЛТ) в сыворотке крови больных аденомиозом с анемией средней степени тяжести отражает более интенсивные процессы разрушения клеток, в том числе эктопического эндометрия и окружающих тканей и должно коррелировать с более высокой тяжестью патологического процесса. Представленные лабораторные маркеры наглядно демонстрируют возможность дифференцированного подхода к диагностике с подтверждением более тяжелого течения воспалительного процесса на фоне эндометриоза тела матки и анемии средней степени тяжести. Однако аденомиоз с анемией легкой степени тяжести также имеет лабораторные признаки более тяжелого течения воспаления в сравнении с аденомиозом без сочетанного течения анемии. Это в первую очередь лабораторные маркеры воспаления – концентрация С-реактивного белка и гликопротеина СА-125.

В настоящее время не разработаны специфичные лабораторные тесты для диагностики эндометриоза, хотя такие попытки известны с 1998 года. Наиболее успешным оказалось определение в крови белка СА-125, менее специфичным оказался другой онкомаркер – СА 19-9, который также является маркером опухолей яичников. Определенный интерес представляет сывороточный уровень микроРНК miR-199a-5p, регулятора VEGFA, участвующего в неоангиогенезе, однако убедительных данных о высокой чувствительности и специфичности этого маркера в литературе в настоящее время нет [41, 103, 141].

Выполнение общего анализа крови имело вспомогательное значение для оценки активности воспалительного процесса, но в первую очередь для диагностики анемии и дифференциальной диагностики ее генеза. Наличие анемии и степень ее тяжести традиционно определялось по изменению количества эритроцитов в капиллярной крови и концентрации гемоглобина. Концентрация гемоглобина для анемии легкой степени соответствовала 90-110 г/л, для анемии средней степени тяжести – 70–90 г/л. Первичная дифференциальная диагностика анемий была основана на показателе среднего объема эритроцита, которая для железодефицитных состояний характерна на уровне менее 80 фл, что было подтверждено в исследовании. Часто железодефицитные состояния характеризуются увеличенным показателем распределения эритроцитов по объему и количеством тромбоцитов. Эти лабораторные симптомы были также характерны для больных 3 и 4 групп, причем для больных 4 группы были характерны более выраженные отклонения обсуждаемых лабораторных симптомов в общем анализе крови. Тем не менее перечисленные характеристики являются косвенными маркерами железодефицита, более надежным является содержание сывороточного железа и другие маркеры обмена железа.

Окончательным подтверждением правильности постановки диагноза и формирования групп в исследовании было определение сниженной концентрации сывороточного железа в 3,0 и 3,9 раза у больных аденомиозом с анемией легкой и средней степени тяжести соответственно.

Таким образом, было подтверждено наличие анемии средней степени тяжести у больных 4 группы, анемии легкой степени тяжести у больных 3 группы. У данных групп с эндометриозом тела матки анемия усугубляет воспаление по данным гликопротеина СА-125, С-реактивного белка и лейкоцитоза. Кроме того, анемия средней степени тяжести ухудшает не только состояние больных аденомиозом, но и приводит к метаболическим нарушениям в биохимическом анализе крови: гиперхолестеринемией и цитолитическим синдромом по данным увеличения активности аминотрансфераз.

С учетом важной роли окислительного стресса в патогенезе эндометриоза и анемического синдрома вполне ожидаемы были изменения прооксидантно-антиоксидантного баланса в крови больных изученных групп. Нашей целью при этом был поиск зависимости степени выраженности изменений биохимических показателей от тяжести (степени анемии) эндометриоза.

Оценка общей антиоксидантной активности показала наличие зависимости этой характеристики от тяжести патологического процесса. Это подтверждалось сниженной железо-восстанавливающей и антирадикальной способностью плазмы крови представителей 2 группы на 14–15 %, для больных 3 группы уже было характерно снижение данной лабораторной характеристики на 18–24 %, а у испытуемых лиц 4 группы были зарегистрированы наиболее низкие значения маркера – на 30–31 % ниже контроля. Общую антиоксидантную активность можно рассматривать в качестве интегрального показателя, суммирующего все компоненты биожидкости, обладающие восстанавливающей способностью. Система антиоксидантной защиты организма имеет сложную внутреннюю структуру и многокомпонентный состав, поэтому лабораторная диагностика окислительного стресса нередко вызывает затруднения в выборе наиболее специфичного и чувствительного маркера. Оценка же нескольких показателей обычно связана с увеличением стоимости анализа и сложностью в интерпретации данных, поэтому наибольшие перспективы внедрения и использования в клинической практике на наш взгляд имеет определение общей антиоксидантной активности одним из разработанных способов. Актуальность данного положения

подтверждается нацеленностью разработчиков лабораторных тест-систем на создание коммерческих диагностикумов антиоксидантной активности, адаптированных для применения на биохимических анализаторах.

В рамках фундаментального подхода к исследованию существенный интерес представляет анализ возможных и преимущественных механизмов снижения общей антиоксидантной активности. Ценную информацию для этого может предоставить анализ определенных элементов антиоксидантной системы крови больных. Для этого нами были проанализированы изменения содержания тиоловых соединений, которые имеют наиболее низкий окислительно-восстановительный потенциал среди других метаболитов в организме человека и считаются наиболее сильными эндогенными антиоксидантами. Были определены тиоловые группы в плазме крови, которые принадлежат преимущественно белкам, и в эритроцитах после депротеинизации, которые более чем на 90 % принадлежат восстановленным остаткам цистеина в составе трипептида глутатиона. Оценка изменений концентрации тиоловых метаболитов антиоксидантной системы позволила дифференцировать наиболее тяжелую форму эндометриоза с анемией средней степени тяжести с другими более легкими формами заболевания. Таким образом развитие и прогрессирование эндометриоза тела матки на фоне анемии легкой степени тяжести или без сочетанного течения железодефицитного состояния по данным изменений показателей тиолового гомеостаза не имели различий. Уровень общего восстановленного глутатиона в этих условиях и вовсе соответствует контрольным значениям, характерным для относительно здоровых испытуемых лиц. Интересным представляется вопрос о первичности внутриклеточных и внеклеточных изменений. Очевидно, что основным местом генерации активных форм кислорода являются клеточные компоненты – дыхательная цепь митохондрий, система НАДН-оксидазы макрофагов и др. Однако в нашем и в ряде других исследований [29, 30, 106] продемонстрирована возможность более раннего определения изменений тиоловых групп в плазме крови в сравнении с регистрацией дисфункции системы глутатиона. Это может быть связано с большей забуференностью

внутриклеточных антиоксидантных механизмов, способных в широком интервале интенсивности окислительного стресса поддерживать адекватную регенерацию восстановленной формы глутатиона. Кроме того, внеклеточная система редокс гомеостаза может выполнять важную роль по сбросу, накоплению и транспортировке продуктов свободнорадикальных повреждений биомолекул. На фоне относительно меньшей мощности системы антиоксидантной защиты сброс во внеклеточное пространство отработанных внутриклеточных компонентов прооксидантной направленности действия может обеспечивать наблюдаемую реакцию более раннего снижения уровня SH-групп белков в плазме крови у больных эндометриозом тела матки на фоне анемии легкой степени тяжести или без анемии. Во-вторых, снижение уровня тиоловых групп на ранних стадиях окислительного стресса может носить компенсаторный характер за счет их защиты путем обратимого S-глутатионирования. Ценную информацию для оценки состояния тиолового звена антиоксидантной системы плазмы крови может дать отдельная оценка разных фракций (быстро- и медленно реагирующих) сульфгидрильных групп, но в клинко-лабораторной практике трудно осуществить.

Для всех трех изученных групп больных аденомиозом с разной степенью выраженности железодефицитного состояния были выявлены однонаправленные тенденции, характеризующиеся снижением активности каталазы и глутатионпероксидазы. Обычно такие изменения характерны для стадии декомпенсации окислительного стресса, тогда как в компенсированной форме активность данных ферментов увеличивается. Причиной или механизмом снижения активности изученных ферментов может быть прямое повреждение активными формами кислорода при интенсивном окислительном стрессе.

В настоящем исследовании выявленные изменения ферментативного звена системы антиоксидантной защиты позволяют предвидеть, что оксидативный стресс в крови изученных групп больных сопровождался преимущественной генерацией гидропероксидных радикалов и органических пероксидов – нормальных субстратов глутатионпероксидазы, активность которой в результате

перегрузки снижалась в 3,7–4,1 раза. Особенно неприятным было снижение глутатионпероксидазной активности ввиду поддержания нормальной внутриклеточной концентрации трипептида глутатиона. С другой стороны, теперь становится понятным, что поддержание концентрации глутатиона в крови испытуемых 2 и 3 групп на уровне значения аналогичного показателя 1 группы, может не отражать адекватное поддержание функционального состояния тиолового звена антиоксидантной системы. В данном случае это скорее эффект накопления метаболита вследствие метаболического блока – подавления активности глутатионпероксидазы. Такие взаимоотношения между компонентами системы неспецифической резистентности и затрудняют интерпретацию изменений лабораторных показателей, а также инициируют поиск более информативных маркеров, в том числе каких-то интегральных показателей и расчетных коэффициентов. Среди таких расчетных коэффициентов предложены соотношения изменений активности каталазы и супероксиддисмутазы, соотношения концентраций легко- и труднодоступных SH-групп, отношение восстановленных и окисленных групп SH-/SS- (тиолдисульфидное отношение) и многие другие. На наш взгляд определенный интерес для оценки состояния внутриклеточного тиолового гомеостаза представляет отношение изменений концентрации глутатиона и активности глутатионпероксидазы.

Имеются данные об информативности комбинированного определения активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в качестве предоперационного биомаркера эндометриоза [114]. По данным авторов этой работы чувствительность и специфичность такого теста составляет 69,75 % и 80,77 % соответственно, что не хуже тестов на белок СА-125. Чувствительность сывороточного углеводного антигена 125 составляет около 50 % для эндометриоза III/IV стадии и еще ниже для заболевания I/II стадии [59].

Сравнение данных, представленных в настоящем исследовании, с результатами анализа маркеров ферментного звена антиоксидантной системы в крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза [4, 7, 8, 10], показало существенное влияние нозологической формы в развитие лабораторной

картины окислительного стресса. На примере ферментов, для хронической воспалительной болезни матки, сальпингита и оофорита были характерны тенденции к увеличенным значениям активности каталазы и глутатионпероксидазы при условии сниженной активности глутатионредуктазы. Тогда как в настоящем условии у больных аденомиозом были выявлены противоположно направленные изменения, характеризующиеся снижением активности каталазы и глутатионпероксидазы. Такие особенности могут свидетельствовать о разных источниках генерации активных форм кислорода, обеспечивающих образование свободных радикалов или реактивных молекул, которые в свою очередь модулируют / ингибируют различные ферменты системы антиоксидантной защиты.

В качестве прямых маркеров окислительного были определены ТБК-реактивные продукты, концентрация которых была увеличена у больных 4 группы с эндометриозом тела матки и железодефицитной анемией средней степени тяжести. Таким образом, данный маркер окислительного стресса также позволяет дифференцировать наиболее тяжелые формы заболевания и может быть использован в лабораторном мониторинге. Однако сравнительно благополучная картина по данным изменения образования / накопления продуктов свободнорадикальных реакций в эритроцитах больных 2 и 3 групп не укладывается в ранее сделанные предположения о декомпенсированном характере окислительного стресса по данным изменений ферментативного звена. Таким образом вопрос интерпретации, как уже отмечалось, изменений состояния окислительного гомеостаза представляет сложную проблему в области научных исследований и тем более в клинко-лабораторной практике. Может быть множество попыток различных объяснений выявленной лабораторной картины. Мы считаем, что относительно локальный характер окислительного стресса у больных эндометриозом тела матки или другими заболеваниями гинекологического профиля не позволяет регистрировать значительное образование и высвобождение в кровь продуктов измененного метаболизма – продуктов интенсификации свободнорадикальных реакций. При этом более

лабильные ферменты демонстрируют изменения своей активности на системном уровне, сигнализируя о декомпенсированном характере локального патологического процесса. Переход к следующей стадии – определению уже увеличенной концентрации ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси у больных 4 группы демонстрирует развитие патологического процесса, который уже носит системный характер.

В литературе имеются данные об ассоциации изменений маркеров окислительного стресса (активность глутатионпероксидазы, супероксиддисмутаза, концентрация малонового диальдегида в тесте с тиобарбитуровой кислотой) со степенью тяжести эндометриоза [74]. Авторы использовали не только венозную кровь, но и перитонеальную жидкость, что было обусловлено манипуляциями в ходе оперативного вмешательства. Было установлено, что у 35 или 55 пациенток с дисменореей активность ферментов антиоксидантной защиты была снижена как в крови, так и в перитонеальной жидкости. Между изменениями активности глутатионпероксидазы и дисменореей была выявлена статистически значимая корреляция. Изменения концентрации малонового диальдегида были при этом статистически не значимы. При этом не было доказана связь окислительного стресса с хронической тазовой болью и диспареунией. Таким образом, в данном исследовании было показано, что вероятно глутатионпероксидаза является наиболее перспективным биомаркером аденомиоза.

Сравнительный анализ полученных нами результатов с данными, описанными в отечественной и зарубежной литературе, показал наличие некоторых разногласий. В ряде работ, выполненных ранее, были получены свидетельства отсутствия связи между изменениями маркеров окислительного стресса и степенью тяжести эндометриоза [87, 93, 146]. Различия между данными, полученными разными исследовательскими коллективами могут быть обусловлены несколькими факторами. В первую очередь может оказывать влияние локальный характер окислительного стресса в очаге эктопического эндометрия.

Результаты исследований, представленные в 3 главе и обсужденные выше можно резюмировать несколькими промежуточными выводами. Сочетанное

течение анемии железodefицитного генеза оказывает негативное влияние на течение эндометриоза тела матки, что проявляется более высокими значениями маркеров воспаления и гликопротеина СА-125 в сыворотке крови. Анемия средней степени тяжести дополнительно характеризуется системными метаболическими нарушениями, такими как гиперхолестеринемия и цитолитический синдром по данным увеличения активности aminотрансфераз. Наиболее информативным маркером прооксидантно-антиоксидантного баланса для дифференциации степени тяжести эндометриоза является антиоксидантная активность, выполненная железо-восстанавливающим методом или способом оценки сорбции катионных радикалов ABTS. Определение степени компенсации окислительного стресса у больных эндометриозом тела матки с анемией или без железodefицита возможно путем определения соотношения изменений концентрации глутатиона и активности глутатионпероксидазы. С целью оценки окислительного повреждения устанавливали в эритроцитарной взвеси содержание ТБК-реактивных продуктов. Однако, характерных биохимических маркеров эндометриоза, которые можно было бы также использовать для диагностического поиска, в настоящее время не найдено.

5.2 Анализ эффективности антиоксидантной терапии метаболических нарушений в крови больных аденомиозом на фоне железodefицитной анемии

Особенности метаболических нарушений, выявленные и обсужденные в предыдущем разделе, составили основу для сравнительной оценки эффективности традиционного медикаментозного лечения аденомиоза и железodefицитной анемии и антиоксидантной терапии. В составе комплексной схемы медикаментозной терапии, дополненной антиоксидантами, использовали следующие соединения: кофермент Q₁₀ (0,5 г/сутки), жирорастворимые витамины

Е (α-токоферола ацетат, 0,1 г/сутки) и А (100000 МЕ/сутки), липоевую кислоту (0,2 г/сутки). Лабораторный мониторинг проводили с учетом выявленных ранее особенностей изменений маркеров, которые наиболее информативно отражали состояние метаболических и физиологических систем организма больных.

Ключевые изменения обмена веществ, характерные для больных 4 группы заключались в увеличенной концентрации общего холестерина и активности аминотрансфераз в сыворотке крови. Уровень АЛТ и АСТ снижался на фоне проведения терапии по любой из изученных схем, что мы связываем с небольшой выраженностью цитолитического синдрома и быстрой нормализацией по мере перехода заболевания к стадии ремиссии. Однако концентрация общего холестерина у больных 4 группы оставалась стабильной при разных схемах терапии в течении 3 месяцев. Следует отметить, что напрямую аденомиоз не связан с нарушениями липидного обмена, а задача, заключающаяся в снижении концентрации холестерина в крови, даже на фоне применения гиполипидемических препаратов, является исключительно сложной. Хорошо известно, что результаты рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований подтверждают гиполипидемические эффекты только препаратов группы статинов [151]. При этом в литературе можно найти ряд доклинических и клинических исследований, свидетельствующих о возможном гиполипидемическом действии средств антиоксидантной направленности действия [36]. В любом случае в нашей работе получены данные, подтверждающие, что комплексная схема терапии с включением в ее состав витаминов и витаминоподобных веществ-антиоксидантов позволяет добиться снижения уровня общего холестерина в крови больных эндометриозом тела матки с железодефицитной анемией средней степени тяжести.

Анализ лабораторных данных также позволили сделать вывод о более высокой эффективности терапии, дополненной антиоксидантами, связанной с восполнением дефицита железа и снижением активности воспаления. Действительно динамика увеличения содержания сывороточного железа была более позитивной в подгруппе 4В в сравнении с подгруппой больных,

получавших стандартное лечение. В этой подгруппе наблюдалось статистически значимое увеличение анализируемого лабораторного показателя уже к 1 месяцу терапии. В 3 группе значимой разницы в используемых схемах лечения не было выявлено. Однако часто анемия легкой степени тяжести не требует дополнительной медикаментозной терапии легко поддается коррекции. С возрастанием тяжести анемии требуется уже обязательное назначение железосодержащих препаратов, но как показано в работе также появляется целесообразность в назначении средств антиоксидантной направленности действия.

Аналогичным образом только в крови больных 4 группы было определено более быстрое снижение концентрации С-реактивного белка и гликопротеина СА-125 на фоне антиоксидантной терапии в сравнении с традиционной схемой лечения. Более того, без витаминов и витаминоподобных соединений, используемых в подгруппе В, рассматриваемые лабораторные показатели даже спустя полгода наблюдений оставались увеличенными относительно контроля. Снижение уровня С-реактивного белка на фоне антиоксидантной терапии в 4 группе наблюдалось уже в 1 месяц лечения и сразу до контрольного уровня, а снижение концентрации гликопротеина СА-125 происходило ступенчато – на 28 % к 3 месяцу лечения и еще на 21 % к 6 месяцу. К моменту последнего наблюдения уровень СА-125 также достигал контрольных цифр.

СА 125 – это большой трансмембранный гликопротеин, член семейства муцинов, который обычно экспрессируется в мюллеровых и целомических производных эпителиальной ткани. Повышенные уровни СА-125 наблюдаются у более чем 50 % женщин с эндометриозом [50]. Известно, что у больных эпителиальным раком яичников определение СА-125 может быть информативным для целей лабораторного мониторинга в процессе терапии [144]. При эндометриозе СА-125 также является ценным вспомогательным лабораторным инструментом для наблюдения за рецидивом у пациенток с запущенным эндометриозом и изначально высоким уровнем маркера. При этом он не является эффективным инструментом скрининга для пациенток с

дисменореей или для мониторинга терапии [135]. Таким образом, можно считать статистически значимое снижение уровня СА-125, продемонстрированное в нашем исследовании у больных подгруппы 4В, позитивным прогностическим сигналом. В этом отношении антиоксидантная терапия, апробированная у больных аденомиозом, влияет на патогенез заболевания и его прогноз.

Маркеры окислительного стресса обычно обладают невысокой специфичностью в отношении нозологических форм и больше подходят для целей лабораторного мониторинга, чем для диагностического поиска. Как уже было отмечено, одним из наиболее перспективных интегральных маркеров является общая антиоксидантная активность, динамика изменений которой была также прослежена на примере 3 и 4 групп больных. Обращает на себя внимание то, что анализируемый параметр, определенный железо-восстанавливающими способом или способом оценки сорбции радикалов ABTS, без терапии с используемыми витаминами и витаминоподобными соединениями самостоятельно не увеличивается до контрольного уровня. Это на наш взгляд служит важным элементом обоснования необходимости дополнительной антиоксидантной поддержки у больных аденомиозом с анемией легкой или средней степени тяжести. Тем более, что в плазме крови больных подгрупп 3В и 4В уровень анализируемого маркера очень быстро возрастал до показателей, характерных для группы 1. Это может быть определено тем, что используемые препараты проявляют прямую антиоксидантную активность. К ним относятся витамин Е, липоевая кислота, обладающая двумя тиоловыми группами в восстановленном состоянии. Ретинол относится также к прямым антиоксидантам группы полиенов за счет наличия группы сопряженных двойных связей в структуре. Такие соединения непосредственно обладают восстанавливающей способностью или способны выступать в роли ловушек радикалов. При регулярном приеме внутрь таких препаратов, распределяясь по биологическим жидкостям, они соответственно повышают их общую антиоксидантную активность, определение которой можно также использовать для контроля приверженности больных лечению и для оценки фармакокинетических параметров лекарственных препаратов и биологически активных добавок.

Определение динамики изменений уровня тиоловых групп показало практически полное соответствие ее изменениям общей антиоксидантной активности. Однако лабораторное определение SH-содержащих соединений в плазме крови реализуется несколько более сложными методами, поэтому преимущество в клинко-лабораторной практике на наш взгляд имеет все-таки оценка общей антиоксидантной активности одним из колориметрических способов. Концентрация восстановленной формы глутатиона в 3 группе больных не отличалась от контрольных значений аналогичного маркера. В 4 группе была определена лабораторная картина, повторяющая изменения уровня железо-восстанавливающей способности, антирадикальной активности и SH-групп белков плазмы крови. На фоне стандартной схемы лечения концентрация глутатиона в эритроцитарной взвеси оставалась сниженной в течение всех 6 месяцев наблюдений, а комплексная схема терапии, дополненная витаминами и витаминоподобными соединениями у больных подгруппы В, сопровождалась ростом анализируемого маркера уже через 1 месяц. Таким образом лабораторные показатели тиолового гомеостаза адекватно отражали динамику изменений состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса только у больных эндометриозом с анемией средней степени тяжести. Однако их информативная ценность также связана с возможностью дифференцирования наиболее тяжелых случаев железодефицитного состояния у больных аденомиозом потому что в крови больных с анемией легкой степени тяжести и нормальным обменом железа они поддерживались в пределах нормальных значений.

Перечень лабораторных биомаркеров окислительных повреждений на данном этапе эксперимента кроме ТБК-реактивных продуктов пополнился маркером повреждений нуклеиновых кислот – 8-OHdG. Сложность многокомпонентного состава системы антиоксидантной защиты и большого количества маркеров оксидативного стресса диктует необходимость всестороннего фундаментального анализа состояния метаболических систем организма. В результате были получены данные, которые продемонстрировали более быстрое снижение интенсивности окислительного стресса на фоне

антиоксидантной терапии не только в 4 группе, но и в 3. Так для больных аденомиозом с анемией легкой степени тяжести было характерно нормальное содержание ТБК-реактивных продуктов на исходном этапе, поэтому далее в динамике никаких изменений зафиксировано не было. Однако исходный уровень 8-OHdG в сыворотке крови таких больных был увеличен, а задержка снижения его до контрольного уровня у больных подгруппы 3А составляла 3 месяца, тогда как в подгруппе 3В уже в 1 месяц лечения данный маркер окислительного стресса нормализовался. Аналогичный характер изменений маркера повреждений ДНК, но с задержкой на 1 этап наблюдений в обеих подгруппах, был определен и в 4 группе больных. Таким образом в нашей работе сывороточный уровень 8-OHdG показал более высокую чувствительность в сравнение с изменениями ТБК-реактивных продуктов. Часто определяют содержание 8-OHdG в моче, однако более ранние исследования не продемонстрировали наличие статистически значимой связи этого маркера с дисменореей, хронической тазовой болью, диспареунией или болью при дефекации [112, 142]. Вероятно, ведущее значение для развития окислительного стресса и реализации его на системном уровне для определения его маркеров в крови имеет тяжесть заболевания, обусловленная в том числе сопутствующим течением железодефицитного состояния. Полученные данные свидетельствуют о необходимости персонифицированного подхода к клинико-лабораторной диагностике эндометриоза тела матки и планированию клинических исследований с учетом всех возможных факторов и сопутствующих заболеваний при формировании групп испытуемых лиц.

Результаты диссертационного исследования, представленные в 4 главе, продемонстрировали высокую эффективность антиоксидантной терапии в составе комплексного лечения аденомиоза с включением липоевой кислоты, жирорастворимых витаминов, убихинона. Это подтверждалось опережающими темпами нормализации состояния окислительного гомеостаза в крови больных подгрупп «В», липидного обмена, выраженности цитолитического синдрома, снижения активности воспаления и гликопротеина СА-125. Наиболее явными

были эффекты антиоксидантной терапии у больных 4 группы с сочетанным течением анемии средней степени тяжести, тогда как на фоне анемии легкой степени тяжести большая часть лабораторных показателей стремилась к нормальным значениям на фоне традиционного лечения. Данные были получены в ходе 6-месячного исследования на 4 этапах наблюдений, что дополнительно усиливает достоверность данных и подтверждает эффективность антиоксидантной коррекции в долгосрочной перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндометриоз тела матки представляет собой одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний среди лиц репродуктивного возраста. Его распространенность составляет 10–15 % в общей популяции, в то время как среди пациенток с бесплодием этот показатель возрастает до 30–45 %. Примерно 30–50 % пациенток с данным нарушением испытывают хроническую тазовую боль и/или проблемы с фертильностью. Происхождение эндометриоза является сложным и основано на таких теориях как, генетическая, метапластическая, гормональная, трансплантационная, иммунологическая, стрессовая и другие. [27, 128]. Центральную роль в развитии и прогрессировании эндометриоза играет воспаление, связанное с избыточной продукцией ряда провоспалительных факторов, таких как простагландины, металлопротеиназы, цитокины и хемокины [24, 25]. Рост и адгезия эндометриоидных клеток в брюшной полости, кроме того, находится в значительной зависимости от баланса выработки и нейтрализации АФК и других возможных радикалов [130, 131]. Оксигенация тканей и нарушения обмена железа, характерные при железодефицитной анемии, содействуют активации свободнорадикальных процессов [19]. Течение и развитие железодефицитных состояний у больных аденомиозом остается, однозначно, актуальным вопросам, однако проблема взаимного влияния этих двух патологических процессов не проработана. Поэтому в настоящей работе основное внимание было уделено анализу изменения показателей антиоксидантной системы и маркеров окислительного стресса у женщин на фоне железодефицитной анемии с эндометриозом и терапии с использованием препаратов антиоксидантной направленности действия.

Целью исследования было определение особенностей биохимических нарушений у женщин с эндометриозом тела матки, протекающем на фоне железодефицитной анемии различной степени тяжести и оценка эффективности антиоксидантной терапии.

В эксперименте принимали участие 4 группы испытуемых женщин:

- 1) контрольная группа здоровых добровольцев в количестве 20 человек;
- 2) женщины с эндометриозом тела матки без анемии в количестве 15 человек;
- 3) женщины с эндометриозом тела матки и анемией легкой степени тяжести в количестве 40 человек;
- 4) женщины с эндометриозом тела матки и анемией средней степени тяжести в количестве 40 человек.

Методом простой рандомизации также были распределены на подгруппы численностью 20 человек испытуемые лица из 3-й и 4-й групп. Подгруппа «А» получала лечение по стандартной схеме, включая консервативную терапию эндометриоза и прием препаратов железа. Испытуемые женщины подгруппы «В» ежедневно принимали жирорастворимые витамины А и Е, (100000 МЕ и 0,1 г соответственно), 0,5 мг убихинона, 0,2 г липоевой кислоты. У пациентов экспериментальных групп забор крови осуществляли 4 раза. Наблюдали больных на протяжении полугода. Биоматериал забирали непосредственно при поступлении больных в клинику и после начала лечения через 1 месяц, 3 месяца и спустя полугода от начала медикаментозной терапии.

Такие биохимические исследования как: общий анализ крови, маркеры синдрома цитолиза и маркеры обмена железа, С-реактивный белок, гликопротеин СА-125, были выполнены в лаборатории экспериментальной и клинической нейрехимии кафедры фундаментальной и клинической биохимии, а также в клинко-диагностической лаборатории клиники КубГМУ

Оценка биохимических показателей сыворотки крови больных аденомиозом продемонстрировала относительно спокойную лабораторную картину, характеризующуюся поддержанием нормальных значений таких маркеров как общий билирубин, белок, креатинин, глюкоза и мочевины. Только в биожидкости лиц 4 группы были выявлены статистически значимые изменения уровня холестерина и концентрации аминотрансфераз, протекание эндометриоза у которых было осложнено анемией средней степени тяжести. В сыворотке крови у испытуемых пациентов уровень общего холестерина был на 19 % выше значения аналогичного показателя контрольной группы больных. Активность ферментов

АЛТ и АСТ также была статистически значимо увеличена относительно контрольных данных – на 58 % и 37 % соответственно. Увеличение концентрации общего холестерина можно рассматривать в качестве маркера эндотелиальной дисфункции у больных аденомиозом являющегося одним из главных элементов патогенеза рассматриваемого заболевания. Увеличение уровня активности маркеров цитолиза в крови пациентов, страдающих аденомиозом с анемией средней степени, наблюдаются более выраженные процессы клеточного разрушения, в том числе эктопических клеток и окружающих тканей, что должно соответствовать более высокой степени тяжести заболевания.

Эндометриоз тела матки с анемией легкой степени тяжести также имеет лабораторные признаки более тяжелого течения. Это в первую очередь лабораторные маркеры воспаления такие как содержание С-реактивного белка и маркер СА-125. Увеличенный в 2,5 раза уровень С-реактивного белка в крови пациентов последних двух групп свидетельствовал о высоком воспалении. В 3 и 4 группах с осложненным течением заболевания был выявлен рост рассматриваемого маркера. В биоматериале лиц 3 группы было отмечено увеличение в 1,7 раза, тогда как у больных испытуемых лиц 4 группы, это увеличение составило 2,8 раза.

Проведение общего анализа крови сыграло вспомогательную роль в оценке активности воспалительного процесса, но в первую очередь для диагностики анемии и дифференциальной диагностики ее генеза. Анализ изменений в общем анализе крови позволил установить ряд принципиальных характеристик больных, которые подтвердили правильность проведенной стратификации больных по группам в зависимости от наличия и степени анемии. Главным отличием являлось содержание гемоглобина в крови: у пациентов 2 группы оно находилось в пределах контрольных значений, в то время как у испытуемых 3 группы уровень рассматриваемого железосодержащего белка был снижен на 15 %, а у пациентов 4 группы – на 36 %. Это соответствовало традиционным представлениям о классификации анемии – легкой степени (90–120 г/л) и средней степени тяжести (70–90 г/л). Первичная дифференциальная диагностика анемий была основана на

показателе среднего объема эритроцита, которая для железодефицитных состояний характерна на уровне менее 80 фл, что было подтверждено в исследовании. Подтверждением правильности постановки диагноза и формирования групп в исследовании было определение сниженной концентрации сывороточного железа в 3,0 и 3,9 раза у больных эндометриозом с анемией легкой и средней степени тяжести соответственно.

Оценка общей антиоксидантной активности показала наличие зависимости этой характеристики от тяжести воспалительного процесса и степени анемии. Это подтверждалось сниженной железо-восстанавливающей способностью и способностью к антирадикальной сорбции плазмы крови испытуемых 2 группы на 14–15 %, для больных 3 группы уже было характерно снижение данной лабораторной характеристики на 18–24 %, а у больных 4 группы были выявлены наиболее низкие значения маркера – на 30–31 % ниже контроля. Общую антиоксидантную активность можно рассматривать в качестве интегрального показателя, суммирующего все компоненты биожидкости, обладающие восстанавливающей способностью.

В рамках фундаментального подхода к исследованию существенный интерес представляет анализ возможных и преимущественных механизмов снижения общей антиоксидантной активности. Ценную информацию для этого может предоставить анализ лабораторного профиля неферментных составляющих системы антиоксидантной защиты. Для этого было определено содержание тиоловых групп в плазме крови и глутатиона в эритроцитарной взвеси. Оценка изменений концентрации тиоловых метаболитов антиоксидантной системы позволила дифференцировать наиболее тяжелую форму эндометриоза с анемией средней степени тяжести с другими более легкими формами патологических процессов. Сниженные на 7–8 % значения данного маркера были характерны для испытуемых пациентов 2–3 групп, а развитие анемии средней степени тяжести у больных эндометриозом сопровождалось снижением уровня тиоловых групп на 16 %. Концентрация глутатиона в эритроцитах была на 10 % уменьшена только в 4 группе. Интересным представляется вопрос о первичности внутриклеточных и

внечелочных изменений. Основным местом генерации активных форм кислорода являются клеточные компоненты, однако в ряде исследований продемонстрирована возможность более раннего определения изменений тиоловых групп в плазме крови в сравнении с регистрацией дисфункции системы глутатиона. Это может быть связано с большей забуференностью внутриклеточных антиоксидантных механизмов, способных в широком интервале интенсивности окислительного стресса поддерживать адекватную регенерацию восстановленной формы глутатиона. Кроме того, внечелочная система редокс гомеостаза может выполнять важную роль по сбросу, накоплению и транспортировке продуктов свободнорадикальных повреждений биомолекул.

Во всех трех исследованных группах пациентов с аденомиозом были обнаружены тенденции, проявляющиеся в снижении активности антиоксидантных ферментов, таких как каталаза и глутатионпероксидаза и в увеличении активности фермента глутатионредуктазы. Во всех трех экспериментальных группах уровень каталазной активности оказался сниженным на 23–33 % по сравнению со значениями 1 группы. Содержание глутатионпероксидазы было уменьшено во всех группах больных разными формами эндометриоза в 3,7–4,1 раза относительно нормальных значений. Активность глутатионредуктазы на фоне неосложненного течения эндометриоза или с анемией легкой степени тяжести была увеличена на 56–63 %. Активность глутатионредуктазы в крови испытуемых 4 группы соответствовала контрольным цифрам. Таким образом, поддержание в крови пациентов 2 и 3 групп активности восстановленного глутатиона на уровне, сопоставимом с данными контрольной группы, может не свидетельствовать о должном функционировании тиолового компонента антиоксидантной системы. В данном случае это скорее эффект накопления метаболита вследствие метаболического блока. На наш взгляд определенный интерес для оценки состояния внутриклеточного тиолового гомеостаза представляет отношение изменений концентрации глутатиона и активности глутатионпероксидазы.

Исследование ТБК-реактивных продуктов, образующихся при интенсификации перекисного окисления липидов, продемонстрировало, что их содержание было максимальным в эритроцитах последней группы. В данном случае уровень рассматриваемого показателя превышал контрольные цифры на 23 %. Мы считаем, что относительно локальный характер окислительного стресса у больных аденомиозом не позволяет регистрировать значительное образование и высвобождение в кровь продуктов измененного метаболизма – продуктов интенсификации свободнорадикальных реакций. При этом более лабильные ферменты демонстрируют изменения своей активности на системном уровне, сигнализируя о декомпенсированном характере локального патологического процесса. Переход к следующей стадии – определению уже увеличенным содержанием ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси у испытуемых лиц 4 группы демонстрирует развитие патологического процесса, который уже носит системный характер.

Можно предположить, что с учетом обнаруженных нарушений окислительного гомеостаза антиоксидантная коррекция будет весьма эффективной для пациентов, у которых наблюдается сочетание легкой и средней степени анемии. С целью анализа 6 месячной динамики изменений метаболического профиля больных с аденомиозом и железодефицитной анемией легкой и средней степени тяжести на фоне проводимой антиоксидантной терапии акцентировали свое внимание на тех лабораторных показателях, которые продемонстрировали статистически значимые различия с контрольной группой на исходном этапе наблюдений.

Ключевые изменения обмена веществ, характерные для больных 4 группы заключались в увеличенной концентрации общего холестерина и активности аминотрансфераз в сыворотке крови. Проведение стандартного курса терапии сопровождалось сохранением высокого уровня концентрации общего холестерина в пределах медианных значений 5,5–5,8 ммоль/л на протяжении 6 месяцев наблюдений. Дополнительное применение антиоксидантных средств способствовало статистически значимому уменьшению уровня исследуемого

метаболита липидного происхождения уже к 3 месяцу наблюдений до уровня 5,2 (4,8/5,4) ммоль/л, что соответствовало контрольным цифрам. Таким образом, комплексная схема терапии с включением в ее состав витаминов и витаминоподобных веществ-антиоксидантов позволяет добиться снижения уровня общего холестерина в крови больных аденомиозом с железодефицитной анемией средней степени тяжести. Повышенный уровень активности трансаминаз являлся еще одним значимым аспектом метаболических нарушений в крови пациентов 4 группы. Уровень активности рассматриваемых энзимов в сыворотке крови испытуемых 4 группы снижался до контрольных значений спустя месяц терапии, проведенной по стандартной схеме или с добавлением антиоксидантов.

Анализ лабораторных данных также позволил сделать вывод о более высокой эффективности терапии, дополненной антиоксидантами, связанной с восполнением дефицита железа и снижением активности воспаления. Нами была проанализирована динамика восстановления концентрации ионов железа в сыворотке крови. На фоне анемии легкой степени тяжести только спустя 6 месяцев терапии и наблюдений уровень анализируемого лабораторного показателя увеличивался на 61–65 %. Такая тенденция была характерна для обеих подгрупп и соответственно не зависела от схемы применяемой терапии. Отчетливо была заметна разница между применением антиоксидантов и лечения только по стандартной схеме в крови больных 4 группы. В сыворотке крови больных подгруппы 4А концентрация ионов железа после 6 месяцев лечения оставалась сниженной относительно контроля в 2,2 раза. Для подгруппы 4В в аналогичных условиях было характерно также сниженное значение сывороточного железа, но только на 74 %.

Аналогичным образом только в крови испытуемых больных 4 группы было установлено более резкое снижение уровня С-реактивного белка, коррелирующей с активностью воспалительного процесса, и гликопротеина СА-125 на фоне антиоксидантной терапии в сравнении с традиционной схемой лечения. Более того без витаминов и витаминоподобных соединений, используемых в подгруппе «В», рассматриваемые лабораторные показатели даже спустя полгода

наблюдений оставались увеличенными относительно контроля. Снижение уровня С-реактивного белка на фоне антиоксидантной терапии наблюдалось уже в 1 месяц лечения и сразу до контрольного уровня, а снижение концентрации гликопротеина СА-125 происходило ступенчато – на 28 % к 3 месяцу лечения и еще на 21 % к 6 месяцу. При эндометриозе СА 125 также является ценным вспомогательным лабораторным инструментом для наблюдения за рецидивом у пациенток с запущенным эндометриозом тела матки и изначально высоким уровнем маркера. Таким образом, можно считать статистически значимое снижение уровня СА-125, продемонстрированное в нашем исследовании у больных подгруппы 4В, позитивным прогностическим сигналом. В этом отношении антиоксидантная терапия влияет на патогенез заболевания и его прогноз.

В процессе лечения отмечался постепенный прирост общей антиоксидантной активности, измеренной обоими химическими колориметрическими способами. Однако на фоне стандартной коррекции, не предполагающей использование средств антиоксидантной направленности действия, рост данного параметра составлял только 8–13 % от исходного значения. Добавление витаминов и витаминоподобных соединений с антиоксидантной активностью способствовало статистически значимому увеличению анализируемого маркера уже в первые 30 дней лечения сразу до значений, характерных для представителей контрольной группы. На отдельных этапах исследования уровень анализируемого маркера в крови больных подгрупп «В» превышал контрольные значения на 18–28 %. Это на наш взгляд служит важным элементом обоснования необходимости дополнительной антиоксидантной поддержки у больных аденомиозом с анемией легкой или средней степени тяжести.

Определение динамики изменений уровня тиоловых групп показало практически полное соответствие ее изменениям общей антиоксидантной активности. Проведение стандартного курса лечения характеризовалось сохранением низкого уровня общего содержания сульфгидрильных групп у

пациентов в плазме крови даже спустя полгода наблюдений. Дополнение комплексной схемы лечения средствами антиоксидантной направленности действия содействовало быстрому росту анализируемого маркера до 12 % уже в первый месяц наблюдений, а к 3 месяцу исследования данный показатель не имел статистически значимых различий со значением аналогичного показателя контроля.

Анемия средней степени тяжести у больных эндометриозом тела матки сопровождалась сниженной концентрацией глутатиона на 10 %, а стандартный курс терапии не был способен обеспечить поддержание более высокой его концентрации. Комплексное лечение с использованием антиоксидантов обеспечивало быстрый рост показателя, который уже в 1 месяц наблюдений не имел статистически значимых различий от контрольного. Информативная ценность показателей тиолового гомеостаза связана с возможностью дифференцирования наиболее тяжелых случаев эндометриоза, так как в крови больных с нормальным обменом железа или с анемией легкой степени тяжести они поддерживались в пределах нормальных значений.

Высокие концентрации ТБК-реактивных продуктов были отмечены у пациентов 4 группы, увеличенные на 25 % на этапе обострения эндометриоза. Проведение стандартного курса терапии обеспечивало частичное уменьшение уровня ТБК-реактивных продуктов к 3 месяцу, а к 6 месяцу наблюдалась полная нормализация уровня продуктов липопероксидации в эритроцитарной взвеси больных. В подгруппе 4В наблюдалось статистически значимое уменьшение содержания ТБК-реактивных продуктов уже в 1 месяц – на 16 % относительно исходных значений с достижением контрольного уровня соответствующего показателя. Перечень лабораторных показателей на данном этапе исследования пополнился маркером повреждений нуклеиновых кислот – 8-OHdG. В результате были получены данные, которые продемонстрировали более быстрое снижение интенсивности окислительного стресса на фоне антиоксидантной терапии не только в 4 группе, но и в 3. Исходный уровень 8-OHdG в сыворотке крови больных 3 группы был увеличен в 1,6 раза, а задержка снижения его до

контрольного уровня у больных подгруппы 3А составляла 3 месяца, тогда как в подгруппе 3В уже в 1 месяц лечения данный маркер окислительного стресса нормализовался. Аналогичный характер изменений маркера повреждений ДНК, но с задержкой на 1 этап наблюдений в обеих подгруппах, был определен и в 4 группе больных. Таким образом, в нашей работе сывороточный уровень 8-OHdG показал более высокую чувствительность в сравнение с изменениями ТБК-реактивных продуктов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что анемия является одним из основных факторов, влияющих на общую тяжесть метаболических нарушений у пациентов с эндометриозом тела матки, что отражается в повышенных уровнях в сыворотке крови гликопротеина СА-125 и маркеров воспаления. Анемия средней степени тяжести также сопровождается системными нарушениями, такими как цитолитический синдром и гиперхолестеринемия. Окислительный стресс является одним из ключевых механизмов, определяющих тяжесть патологического процесса у пациентов 3 и 4 групп. Наиболее информативным маркером прооксидантно-антиоксидантного баланса для дифференциации степени тяжести эндометриоза является общая антиоксидантная активность. Определение степени компенсации окислительного стресса у больных эндометриозом тела матки с анемией или без железодефицита возможно путем определения соотношения изменений концентрации глутатиона и активности глутатионпероксидазы. Для оценки на системном или локальном уровне распространенности или масштабности окислительного стресса в эритроцитах пациентов, целесообразно было выявить значения уровня ТБК-реактивных продуктов. Такая лабораторная картина свидетельствует о целесообразности персонифицированного подхода к лабораторной диагностике аденомиоза с учетом коморбидных форм и сочетанных заболеваний, а также о перспективе антиоксидантной терапии при достаточном обосновании ее необходимости.

Результаты анализа динамики изменений метаболических показателей в крови больных аденомиозом с железодефицитной анемией в процессе терапии показали высокую эффективность комплексной антиоксидантной терапии. Это

подтверждалось опережающими темпами нормализации состояния окислительного гомеостаза в крови больных подгрупп «В», липидного обмена, выраженности цитолитического синдрома, снижения активности воспаления и гликопротеина СА-125. Наиболее явными были эффекты антиоксидантной терапии у больных 4 группы с сочетанным течением анемии средней степени тяжести, тогда как на фоне анемии легкой степени тяжести большая часть лабораторных показателей стремилась к нормальным значениям на фоне традиционного лечения. Данные были получены в ходе 6-месячного исследования на 4 этапах наблюдений, что дополнительно усиливает достоверность данных и подтверждает эффективность антиоксидантной коррекции в долгосрочной перспективе.

Выводы

1. Железодефицитное состояние оказывает один из ключевых эффектов, связанных с общей тяжестью метаболических нарушений у больных аденомиозом, что проявляется увеличенным содержанием в сыворотке крови в 1,7–2,8 раза гликопротеина СА-125, и в 2,5 раза С-реактивного белка. Анемия средней степени тяжести дополнительно характеризуется системными метаболическими нарушениями цитолитическим синдромом и гиперхолестеринемией.

2. Одним из ведущих патобиохимических факторов, определяющих тяжесть воспалительного процесса у пациентов с эндометриозом тела матки, является окислительный стресс, что подтверждается ассоциацией более выраженного нарушения баланса антиоксидантно-прооксидантной системы с нарастанием проявлений железодефицитного состояния. Лабораторные симптомы окислительного стресса были определены в крови всех групп больных. Однако наиболее низкие значения общей антиоксидантной активности, сниженные на 30–31 % относительно контроля, были определены у больных аденомиозом с анемией средней степени тяжести. Также только у этой категории больных было определено увеличенное на 23 % содержание продуктов липопероксидации, сниженная на 10 % концентрация глутатиона и отмечена тенденция к снижению активности глутатионредуктазы.

3. Дополнительное использование антиоксидантов в составе комплексной терапии аденомиоза на фоне железодефицитной анемии средней степени тяжести обеспечивает ускоренные темпы нормализации состояния окислительного гомеостаза, липидного обмена, выраженности цитолитического синдрома, снижения активности воспаления и гликопротеина СА-125. Концентрация сывороточного железа спустя 6 месяцев терапии на фоне дополнительного приема антиоксидантов была на 25 % выше, а уровень СА-125 был на 24 % ниже в сравнении со стандартной схемой лечения.

4. Анализ изменений метаболических показателей у больных эндометриозом тела матки на фоне железодефицитной анемии средней степени тяжести в динамике проведения терапии показал наличие влияния на их выраженность антиоксидантной терапии с использованием убихинона, ретинола, липоевой кислоты, α -токоферола. В этих условиях нормализация общей антиоксидантной активности, уровня тиоловых групп, концентрации восстановленного глутатиона и продуктов оксидативных модификаций биомолекул была зафиксирована уже через месяц от начала лечения. В то же время, даже спустя полгода наблюдений при стандартной схеме терапии частичный дисбаланс прооксидантно-антиоксидантной системы сохранялся.

5. Наиболее информативным маркером прооксидантно-антиоксидантного баланса для дифференциации степени тяжести воспалительного процесса при аденомиозе является общая антиоксидантная активность, которая снижена на 14–15 % в условии неосложненного течения заболевания, на 18–24 % в условии сочетанного течения анемии легкой степени тяжести и на 30–31 % на фоне анемии средней степени тяжести. Оценка степени компенсации окислительного стресса у больных эндометриозом тела матки с анемией или без железодефицита возможно путем определения соотношения изменений концентрации глутатиона и активности глутатионпероксидазы. Для оценки распространенности окислительного стресса на системном или локальном уровне целесообразно определение концентрации ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси больных.

Практические рекомендации

1. В составе комплексного медикаментозного лечения больных аденомиозом при условии сочетанного течения железодефицитной анемии средней степени тяжести целесообразно использовать витамин А (100000 МЕ/сутки) и Е (α -токоферола ацетат, 100 мг/сутки), липоевую кислоту (200 мг/сутки), коэнзим Q₁₀ (500 мг/сутки) в течение не менее месяца параллельно приему железосодержащих препаратов. Антиоксидантная терапия позволяет добиться максимально быстрой нормализации окислительного гомеостаза, что ассоциировано с противовоспалительной активностью терапии и лучшими результатами восполнения дефицита железа у больных эндометриозом тела матки. При эндометриозе с анемией легкой степени тяжести использование вышеперечисленных антиоксидантов не обеспечивает дополнительных преимуществ.

2. Для оценки степени тяжести воспалительного процесса при эндометриозе тела матки наиболее простым и информативным маркером является общая антиоксидантная активность, определенная одним из химических методов (железо-восстанавливающий метод, способ оценки антирадикальной активности / радикальной сорбции), которая в среднем снижена на 14–15 % в условии неосложненного течения заболевания, на 18–24 % в условии сочетанного течения железодефицитной анемии легкой степени тяжести и на 30–31 % на фоне анемии средней степени тяжести.

3. Для лабораторной оценки степени компенсации окислительного стресса у больных эндометриозом тела матки с анемией или без железодефицита информативно определение соотношения изменений концентрации глутатиона и активности глутатионпероксидазы. Для компенсированной формы патологического процесса характерно увеличенная активность фермента при поддержании нормальной или немного сниженной концентрации глутатиона. Для субкомпенсированной формы характерно снижение активности

глутатионпероксидазы на фоне поддержания концентрации глутатиона около нормальных значений. В стадии декомпенсации наблюдается снижение активности обоих факторов системы антиоксидантной защиты.

4. Для лабораторной оценки системного или локального уровня окислительного стресса целесообразно определение концентрации ТБК-реактивных продуктов в эритроцитарной взвеси больных. Данный маркер менее лабильный в сравнении с ферментами антиоксидантной системы, поэтому при патологическом процессе местного характера длительное время сохраняет значения в пределах условной нормы.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшее развитие работы может быть связано с поиском точных молекулярных механизмов, обуславливающих взаимное влияние аденомиоза, железодефицитных состояний и других коморбидностей. С учетом выраженного влияния анемии, продемонстрированного в настоящем исследовании, отдельного внимания заслуживает анализ сочетанным форм анемии с другими соматическими заболеваниями. Продemonстрированная эффективность коррекции воспалительного процесса в условиях аденомиоза и анемии с использованием антиоксидантов в дальнейшем заслуживает оценки клинической эффективности. Применение комбинированной схемы антиоксидантной терапии имеет перспективы по развитию данного направления с целью не только обоснования его эффективности в разных клинических ситуациях, но также и создания комбинированных лекарственных препаратов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	—	аланинаминотрансфераза
АСТ	—	аспартатаминотрансфераза
АФК	—	активные формы кислорода
ГнРГ	—	гонадотропин-рилизинг-гормона
ГПО	—	глутатионпероксидаза
ГР	—	глутатионредуктаза
БАД	—	биологически активная добавка
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ	—	интерлейкин
ИМТ	—	индекс массы тела
ИФН-γ	—	интерферон гамма
КАТ	—	каталаза
ЛА	—	анемия легкой степени тяжести
ЛПНП	—	липопротеины низкой плотности
НПВС	—	нестероидные противовоспалительные средства
ОАОА	—	общая антиоксидантная активность
ОС	—	окислительный стресс
ОХС	—	общий холестерол
сА	—	анемия средней степени тяжести
СРБ	—	С-реактивный белок
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
Э	—	эндометриоз тела матки
ЭДТА	—	этилендиаминтетрауксусная кислота
СА-125	—	углеводный антиген 125
СОД	—	супероксиддисмутаза
ТБК	—	тиобарбитуровая кислота

ФНО	–	фактор некроза опухолей
ЦОГ	–	циклооксигеназа
8-OHdG	–	8-ОН-дезоксигуанозин
ABTS	–	2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновая кислота)
E₂	–	эстрадиол
ER	–	рецепторы эстрогена
FRAP	–	железо-восстанавливающая способность плазмы крови
HSD17β2	–	17β-гидроксистероиддегидрогеназа типа 2
P₄	–	прогестерон
GSH	–	восстановленный глутатион
ICAM-1	–	молекула межклеточной адгезии-1
MCP	–	моноцитарный хемоаттрактантный белок-1
NF-κB	–	ядерный транскрипционный фактор «каппа-би»
NOS	–	синтаза оксида азота II
Nrf2	–	редокс-чувствительный транскрипционный фактор
PGE₂	–	простагландин E ₂
PR	–	рецепторы прогестерона
VEGF	–	фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ распространённости экстрагенитальной патологии у инфертильных женщин с наружным генитальным эндометриозом / С. В. Зотов, П. Ю. Мотырева, А. В. Волчек [и др.] // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2022. – Т. 7. – № 2. – С. 24–33.
2. Баскаков, В. П. Эндометриоз на современном этапе / В. П. Баскаков // Журнал акушерства и женских болезней. – 1998. – Т. 47. – № 1. – С. 70–76.
3. Быков, И. М. Исследование изменений метаболических показателей крови и ротовой жидкости как фактор раннего выявления воспалительных заболеваний органов малого таза / И. М. Быков, И. А. Егорова // Материалы X Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье населения – основа процветания России», Анапа, Россия, 12–13 мая 2016. – С. 41–44.
4. Быков, И. М. Эндогенная интоксикация у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза / И. М. Быков, И. А. Егорова, К. А. Попов // Аллергология и иммунология. Материалы XI Всемирного конгресса по ХОБЛ, астме и иммунопатологии. XI съезд аллергологов и иммунологов СНГ. Москва, Россия, 5–8 октября 2017 г. – Т. 18. – № 3. – С. 186–187.
5. Вережкина, И. В. Колориметрический метод определения SH-групп и SS-связей в белках при помощи 5,5-дитиобис(2-нитробензойной) кислоты / И. В. Вережкина, А. И. Точилкин, Н. А. Попова // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 223–231.
6. Динамика активности ферментов антирадикальной защиты и общей антиоксидантной активности при развитии экспериментального ишемически-реперфузионного поражения печени / К. А. Попов, И. М. Быков, Г. А. Ермакова, И. Ю. Цымбалюк // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2018. – Т. 22. – № 2. – С. 171–182.
7. Егорова, И. А. Оценка нарушений окислительного метаболизма у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза /

И. А. Егорова, В. А. Крутова, А. Г. Завгородняя // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 6. – С. 68–72.

8. Егорова, И. А. Показатели функционирования антиоксидантной системы крови и ротовой жидкости у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза / И. А. Егорова, Е. Ф. Филиппов, А. П. Сторожук // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24. – № 6. – С. 42–47.

9. Ендина, А. В. Регуляция обмена железа у женщин репродуктивного возраста с доброкачественной патологией тела матки, осложненной кровотечением / А. В. Ендина, Г. П. Гладилин // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7-1. – С. 87–90.

10. Изменение биохимических и иммунологических показателей у больных воспалительными заболеваниями органов малого таза при проведении антиоксидантной коррекции / И. М. Быков, К. А. Попов, И. А. Егорова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2018. – Т. 19. – № 1. – С. 21–25.

11. Изменение показателей глутатионового звена антиоксидантной системы эритроцитов детей с железодефицитными анемиями / Г. П. Зубрицкая, Н. Н. Климович, А. Г. Кутько [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 217–226.

12. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Справочник / В. С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.

13. Карпищенко, А. И. Медицинские лабораторные технологии. Справочник / А. И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 2002. – 600 с.

14. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с меноррагиями / Т. А. Федорова, О. М. Борзыкина, Е. В. Стрельникова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – № 23 (4). – С. 50–55.

15. Костюк, В. А. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. И. Ковалева // Вопросы медицинской химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.

16. Куликов, И. А. Анализ выявляемости латентного дефицита железа и железодефицитной анемии в гинекологической практике и данные результатов лечения / И. А. Куликов, Г. А. Геворкян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23. – № 3. – С. 117–126.

17. Лещева, М. Ю. Роль анемии в профилактике рецидивов воспалительных заболеваний органов малого таза / М. Ю. Лещева, И. Н. Коротких // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 159–162.

18. Метод комплексной оценки продуктов окислительной модификации белков для определения безопасности двух и трехвалентных пероральных препаратов железа и их эффективности в лечении железодефицитной анемии у детей / В. В. Лебедев, В. Г. Демихов, М. А. Фомина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 5. – С. 47–53.

19. Озолиня, Л. А. Дефицит железа и ферроптоз в гинекологии. Возможности коррекции (обзор литературы) / Л. А. Озолиня, С. Э. Мамедли, Х. А. Баходурова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2023. – Т. 10. – № 2. – С. 95–103.

20. Особенности диагностики и терапии эндометриоза / О. Б. Калинкина, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов [и др.] // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2022. – Т. 24. – № 7. – С. 15–19.

21. Особенности ферротерапии у женщин с железодефицитной анемией и воспалительными заболеваниями органов малого таза / З. Б. Хаятова, Н. Б. Абдукадилова, А. В. Якимова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2. – № 2. – С. 108–112.

22. Оценка показателей тиолового метаболизма плазмы крови больных воспалительными заболеваниями органов малого таза при проведении антиоксидантной коррекции / И. М. Быков, К. А. Попов, И. А. Егорова, А. П. Сторожук // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13. – № 2. – С. 402–406.

23. Патент № 2629391 С Российская Федерация, МПК G01N 33/49. Способ оценки резистентности организма к воздействию прооксидантных факторов:

№ 2017108048: заявл. 10.03.2017: опубл. 29.08.2017 / К. А. Попов, И. М. Быков, А. А. Басов [и др.]; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. – Бюл. № 25. – 16 с.

24. Патогенез боли при эндометриозе / Ю. С. Тимофеева, И. О. Маринкин, В. М. Кулешов, С. В. Айдагулова // *Акушерство и гинекология*. – 2022. – № 9. – С. 12–18.

25. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе эндометриоза (обзор литературы) / Л. В. Адамян, Л. М. Манукян, О. Н. Логинова [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 2020. – Т. 26. – № 2. – С. 95–103.

26. Сазонова, Н. Г. Неоангиогенез в развитии эндометриоза (обзор литературы) / Н. Г. Сазонова, А. Б. Салмина, Т. А. Макаренко // *Проблемы репродукции*. – 2017. – № 23 (3). – С. 12–18.

27. Современные направления изучения этиологии и патогенеза эндометриоза (обзор литературы) / А. В. Самойлова, А. Г. Гунин, А. Е. Сидоров [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 2020. – Т. 26. – № 5. – С. 118–132.

28. Соматический и гинекологический статус больных женщин с гиперпластическим синдромом / М. С. Рустамова, М. Х. Бадалова, С. М. Сафарова [и др.] // *Sciences of Europe*. – 2016. – № 6-2 (6). – С. 68–71.

29. Эффективность антиоксидантной коррекции у больных с хронической воспалительной болезнью матки и метаболическим синдромом / Т. Г. Мелконьянц, И. М. Быков, К. А. Попов [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2020. – Т. 15. – № 4. – С. 535–538.

30. Эффективность антиоксидантной коррекции у больных с хронической воспалительной болезнью матки и метаболическим синдромом / Т. Г. Мелконьянц, И. М. Быков, К. А. Попов [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2020. – Т. 15. – № 4. – С. 535–538.

31. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction / J. Lu, Z. Wang, J. Cao [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 16. – P. 80.

32. A potential novel treatment strategy: Inhibition of angiogenesis and inflammation by resveratrol for regression of endometriosis in an experimental rat

model / P. Ozcan Cenksoy, M. Oktem, O. Erdem [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 31. – P. 219–224.

33. A promise in the treatment of endometriosis: An observational cohort study on ovarian endometrioma reduction by N-acetylcysteine / M. G. Porpora, R. Brunelli, G. Costa [et al.] // *Evid. Based Complement Altern. Med.* – 2013. – P. 240702.

34. Aitken, R. J. Impact of oxidative stress on male and female germ cells: Implications for fertility / R. J. Aitken // *Reproduction.* – 2020. – Vol. 159 – P.189–201.

35. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol / T. Meng, D. Xiao, A. Muhammed [et al.] // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26. – P. 229.

36. Antioxidant and Anti-Diabetic Activities of Polysaccharides from Guava Leaves / Y. Luo, B. Peng, W. Wei [et al.] // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24 (7). – P. 1343.

37. Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress / M. U. Imam, S. Zhang, J. Ma [et al.] // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9 (7). – P. 671.

38. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges / A. S. Laganà, V. L. La Rosa, A. M. C. Rapisarda [et al.] // *Int J Womens Health.* – 2017. – Vol. 9. – P. 323–330.

39. Assaf, L. Role of AMPK/mTOR, mitochondria, and ROS in the pathogenesis of endometriosis / L. Assaf, A. A. Eid, J. Nassif // *Life Sci.* – 2022. – Vol. 306. – P. 120805.

40. Association between Endometriosis and Hypercholesterolemia or Hypertension / F. Mu, J. Rich-Edwards, E. B. Rimm [et al.] // *Hypertension.* – 2017. – Vol. 70 (1). – P. 59–65.

41. Association between the Genetic Variants of Glutathione Peroxidase 4 and Severity of Endometriosis / Y. Y. Huang, C. H. Wu, C. H. Liu [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – Vol. 17 (14). – P. 5089.

42. Benefits and Risks of Early Life Iron Supplementation / S. A. McMillen, R. Dean, E. Dihardja [et al.] // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14 (20). – P. 4380.

43. Betulinic Acid Inhibits Endometriosis Through Suppression of Estrogen Receptor beta Signaling Pathway / D. Xiang, M. Zhao, X. Cai [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 604648.

44. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives / C. V. Anastasiu, M. A. Moga, A. Elena Neculau [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 1750.
45. Brunty, S. Current assessment of the (dys)function of macrophages in endometriosis and its associated pain / S. Brunty, N. Santanam // *Ann. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 7. – P. 381.
46. Cacciottola, L. Can Endometriosis-Related Oxidative Stress Pave the Way for New Treatment Targets? / L. Cacciottola, J. Donnez, M. M. Dolmans // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22 (13). – P. 7138.
47. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders / K. B. Megha, X. Joseph, V. Akhil, P. V. Mohanan // *Phytomedicine.* – 2021. – Vol. 91. – P. 153712.
48. Celecoxib, a selective COX-2 inhibitor, markedly reduced the severity of tamoxifen-induced adenomyosis in a murine model / Z. Jin, X. Wu, H. Liu, C. Xu // *Exp. Ther. Med.* – 2020. – Vol. 19. – P. 3289–3299.
49. Checa, J. Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes / J. Checa, J. M. Aran // *J. Inflamm. Res.* – 2020. – Vol. 13. – P. 1057–1073.
50. Clinical Usefulness of Cancer Antigen (CA) 125, Human Epididymis 4, and CA72-4 Levels and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Values for Diagnosing Ovarian Tumors in Korean Patients With and Without Endometriosis / K. H. Shin, H. H. Kim, B. S. Kwon [et al.] // *Ann Lab Med.* – 2020. – Vol. 40 (1). – P. 40–47.
51. Co-existence of benign gynecological tumors with endometriosis in a group of 1,000 women / C. Matalliotaki, M. Matalliotakis, P. Ieromonachou [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2018. – Vol. 15. – P. 1529–32
52. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis / E. J. Choi, S. B. Cho, S. R. Lee [et al.] // *Obstet Gynecol Sci.* – 2017. – Vol. 60 (6). – P. 579–586.
53. Comparison of endometrial prostanoid profiles in three infertile subgroups: The missing part of receptivity? / I. Demiral Keles, E. Ulgen, M. B. Erkan [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2020. – Vol. 113. – P. 670–678.

54. Complementary and alternative medicine (CAM) in women with endometriosis / A. Adamietz, A. Boosz, A. Mueller [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2021. – Vol. 262 (7). – P. 12.

55. Correction of pathobiochemical disorders in women with pelvic inflammatory diseases and metabolic syndrome / I. Bykov, T. Melkonyants, S. Gubaz [et al.] // *Allergy & Asthma, COVID-19 & COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: innovative technologies*, Filodiritto International Proceedings, Bologna, Italy. – 2021. – P. 191–196.

56. Curcumin Nanoparticles Inhibiting Ferroptosis for the Enhanced Treatment of Intracerebral Hemorrhage / C. Yang, M. Han, R. Li [et al.] // *Int. J. Nanomed.* – 2021. – Vol. 16. – P. 8049–8065.

57. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis / Z. Z. Lai, H. L. Yang, S. Y. Ha [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2019. – Vol. 15. – P. 2783–2797.

58. Cytokines, Angiogenesis, and Extracellular Matrix Degradation are Augmented by Oxidative Stress in Endometriosis / A. Nanda, K. Thangapandi, P. Banerjee [et al.] // *Ann. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 40. – P. 390–397.

59. Diagnostic value of the combination of circulating serum miRNAs and CA125 in endometriosis / G. Chen, J. Guo, W. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2023 – Vol. 102 (48). – P. 36339.

60. Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review / P. Yalcin Bahat, I. Ayhan, E. Ureyen Ozdemir [et al.] // *Acta Biomed.* – 2022. – Vol. 93. – P. 2022159.

61. Dolmans, M. M. Emerging Drug Targets for Endometriosis / M. M. Dolmans, J. Donnez // *Biomolecules*. – 2022. – Vol. 12. – P. 1654.

62. Dysfunctional signaling underlying endometriosis: Current state of knowledge / Y.J. Cho, S.H. Lee, J.W. Park [et al.] // *J. Mol. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 60. – P. 97–113.

63. Effect of simvastatin on monocyte chemoattractant protein-1 expression in endometriosis patients: A randomized controlled trial / W. Waiyaput, S. Pumipichet, S. Weerakiet [et al.] // *BMC Womens Health*. – 2017. – Vol. 17. – P. 89.

64. Effectiveness of Dietary Interventions in the Treatment of Endometriosis: A Systematic Review / K. Nirgianakis, K. Egger, D. R. Kalaitzopoulos [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2022. – Vol. 29. – P. 26–42.
65. Effects of vitamin C on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in endometriosis: A randomized controlled study / X. Lu, Z. Wu, M. Wang, W. Cheng // *J. Int. Med. Res.* – 2018. – Vol. 46. – P. 4624–4633.
66. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / A. Schwertner, C. C. Conceicao Dos Santos, G. D. Costa [et al.] // *Pain.* – 2013. – Vol. 154. – P. 874–881.
67. Endometriosis / S. E. Bulun, B. D. Yilmaz, C. Sison [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2019. – Vol. 40. – P. 1048–1079.
68. Endometriosis Treatment: Role of Natural Polyphenols as Anti-Inflammatory Agents / V. Tassinari, A. Smeriglio, V. Stillitano [et al.] // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15(13). – P. 2967.
69. Endometriosis: Current challenges in modeling a multifactorial disease of unknown etiology / H. Malvezzi, E. B. Marengo, S. Podgaec, C. A. Piccinato // *J. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 18. – P. 311.
70. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology / S. Asghari, A. Valizadeh, L. Aghebati-Maleki [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 106. – P. 163–174.
71. Endometriosis: The Role of Iron Overload and Ferroptosis / S. W. Ng, S. G. Norwitz, H. S. Taylor, E. R. Norwitz // *Reprod. Sci.* – 2020. – Vol. 27. – P. 1383–1390.
72. Estrogen- and Progesterone (P4)-Mediated Epigenetic Modifications of Endometrial Stromal Cells (EnSCs) and/or Mesenchymal Stem/Stromal Cells (MSCs) in the Etiopathogenesis of Endometriosis / D. Szukiewicz, A. Stangret, C. Ruiz-Ruiz [et al.] // *Stem Cell. Rev. Rep.* – 2021. – Vol. 17. – P. 1174–1193.
73. Estrogen Receptors and Endometriosis / E. Chantalat, M. C. Valera, C. Vaysse [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 2815.
74. Evaluation of Oxidative Stress and Severity of Endometriosis / S. Amreen, P. Kumar, P. Gupta, P. Rao // *J Hum Reprod Sci.* – 2019. – Vol. 12 (1). – P. 40–46.

75. Ferroptosis resistance mechanisms in endometriosis for diagnostic model establishment / B. Li, H. Duan, S. Wang, Y. Li // *Reprod. Biomed. Online.* – 2021. – Vol. 43. – Vol. 127–138.
76. Ferroptosis: Past, Present and Future / J. Li, F. Cao, H. Yin [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2020. – Vol. 11. – P. 88.
77. Galaris, D. Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship / D. Galaris, A. Barbouti, K. Pantopoulos // *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* – 2019. – Vol. 1866 (12). – P. 118535.
78. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis / A. Zubrzycka, M. Zubrzycki, E. Perdas, M. Zubrzycka // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9. – P. 1309.
79. Gheorghisan-Galateanu, A. A. Hormonal Therapy in Women of Reproductive Age with Endometriosis: An Update / A. A. Gheorghisan-Galateanu, M. L. Gheorghiu // *Acta Endocrinol.* – 2019. – Vol. 15. – P. 276–281.
80. Golabek, A. Polyphenols as a Diet Therapy Concept for Endometriosis-Current Opinion and Future Perspectives / A. Golabek, K. Kowalska, A. Olejnik // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13 – P. 1347.
81. GPX4 and vitamin E cooperatively protect hematopoietic stem and progenitor cells from lipid peroxidation and ferroptosis / Q. Hu, Y. Zhang, H. Lou [et al.] // *Cell Death Dis.* – 2021. – Vol. 12. – P. 706.
82. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background / S. Vannuccini, S. Clemenza, M. Rossi, F. Petraglia // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2022. – Vol. 23. – P. 333–355.
83. IL-2 and IL-27 synergistically promote growth and invasion of endometriotic stromal cells by maintaining the balance of IFN-gamma and IL-10 in endometriosis / X. M. Qiu, Z. Z. Lai, S. Y. Ha [et al.] // *Reproduction.* – 2020. – Vol. 159. – P. 251–260.
84. IL-6 and IL-8: An Overview of Their Roles in Healthy and Pathological Pregnancies / A. Vilotic, M. Nacka-Aleksic, A. Pirkovic [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23. – P. 14574.

85. Immunological Basis of the Endometriosis: The Complement System as a Potential Therapeutic Target / C. Agostinis, A. Balduit, A. Mangogna [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 599117.
86. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: Study protocol for a multicentre randomised controlled trial / F. Liu, Y. Zhu, J. Zhang [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. – Vol. 10. – P. 039519.
87. Investigation of glutathione concentrations in peritoneal fluid from women with and without endometriosis / G. Polak, I. Wertel, M. Koziół-Montewka [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2003. – Vol. 109 (2). – P. 206–208.
88. Iron and cancer / S. V. Torti, D. H. Manz, B. T. Paul [et al.] // *Annu. Rev. Nutr.* – 2018. – Vol. 38. – P. 97–125.
89. Iron Metabolism in Ferroptosis. *Front* / X. Chen, C. Yu, R. Kang, D. Tang // *Cell Dev. Biol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 590226.
90. Iron regulatory protein 2 in ovarian endometrial cysts / M. Takenaka, N. Suzuki, M. Mori [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2017. – Vol. 487. – P. 789–794.
91. Jelodar, G. Evaluation of serum cancer antigen 125, resistin, leptin, homocysteine, and total antioxidant capacity in rat model of endometriosis treated with Curcumin / G. Jelodar, A. Azimifar // *Physiol. Rep.* – 2019. – Vol. 7. – P. 14016.
92. Kapoor, R. Pathogenesis of Endometriosis: New Insights into Prospective Therapies / R. Kapoor, C. A. Stratopoulou, M. M. Dolmans // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 11700.
93. Lipid peroxidation in the peritoneal fluid of infertile women with peritoneal endometriosis / V. F. do Amaral, S. P. Bydlowski, T. C. Peranovich [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2005. – Vol. 119(1). – P. 72–5.
94. Liu, Y. An Update on the Multifaceted Role of NF-kappaB in Endometriosis / Y. Liu, J. Wang, X. Zhang // *Int. J. Biol. Sci.* – 2022. – Vol. 18. – P. 4400–4413.
95. Long-term treatment of endometriosis-related pain among women seeking hormonal contraception / S. Vannuccini, C. Biagiotti, M. C. Esposto [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 38. – P. 398–402.

96. Machairiotis, N. Inflammatory Mediators and Pain in Endometriosis: A Systematic Review / N. Machairiotis, S. Vasilakaki, N. Thomakos // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9. – P. 54.
97. MacLean, J. A. 2nd Progesterone Actions and Resistance in Gynecological Disorders / J. A. MacLean, K. Hayashi // *Cells*. – 2022. – Vol. 11. – P. 647.
98. Macrophages inhibit and enhance endometriosis depending on their origin / C. Hogg, K. Panir, P. Dhami [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2021. – Vol. 118. – P. 2013776118.
99. Mansour, D. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding / D. Mansour, A. Hofmann, K. Gemzell-Danielsson // *Adv Ther*. – 2021. – Vol. 38 (1). – P. 201–225.
100. Melatonin activity and receptor expression in endometrial tissue and endometriosis / A. A. Mosher, M. W. Tsoulis, J. Lim [et al.] // *Hum. Reprod*. – 2019. – Vol. 34. – P. 1215–1224.
101. Melatonin Alleviates Acute Sleep Deprivation-Induced Memory Loss in Mice by Suppressing Hippocampal Ferroptosis / X. Wang, Z. Wang, J. Cao [et al.] // *Front. Pharmacol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 708645.
102. Melatonin protects against PM2.5-induced lung injury by inhibiting ferroptosis of lung epithelial cells in a Nrf2-dependent manner / F. Guohua, Z. Tieyuan, M. Xinping, X. Juan // *Ecotoxicol. Environ. Saf*. – 2021. – Vol. 223. – P. 112588.
103. miRNA-15a-5p regulates VEGFA in endometrial mesenchymal stem cells and contributes to the pathogenesis of endometriosis / X. J. Liu, X. G. Bai, Y. L. Teng [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2016. – Vol. 20 (16). – P. 3319–3326.
104. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: The reasons why / G. Aldini, A. Altomare, G. Baron [et al.] // *Free Radic. Res*. – 2018. – Vol. 52. – P. 751–762.
105. Non-steroidal anti-inflammatory drugs increase MRP4 expression in an endometriotic epithelial cell line in a PPARα dependent manner / I. Massimi, F. M. Pulcinelli, V. P. Piscitelli [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. – 2018. – Vol. 22. – P. 8487–8496.

106. Oliveira, P. V. S. Implications of plasma thiol redox in disease / P. V. S. Oliveira, F. R. M. Laurindo // *Clin Sci (Lond)*. – 2018 – Vol. 132 (12). – P. 1257–1280.
107. Oxidative Stress as a Potential Underlying Cause of Minimal and Mild Endometriosis-Related Infertility / G. Didziokaite, G. Biliute, J. Gudaite, V. Kvedariene // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24 (4). – P. 3809.
108. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis / J. Donnez, M. M. Binda, O. Donnez, M. M. Dolmans // *Fertil Steril*. – 2016. – Vol. 106 (5). – P. 1011–1017.
109. Oxidative Stress Statues in Serum and Follicular Fluid of Women with Endometriosis / N. Nasiri, A. Moini, P. Eftekhari-Yazdi [et al.] // *Cell J*. – 2017. – Vol. 18. – P. 582–587.
110. Oxidative stress-related effects on various aspects of endometriosis / H. Ansariniya, A. Yavari, A. Javaheri, F. Zare // *Am. J. Reprod. Immunol*. – 2022. – Vol. 88. – P. 13593.
111. Peculiarities of evaluation of the oral fluid antioxidant activity in patients with local or systemic diseases / K. Popov, N. Bykova, O. Shvets [et al.] // *Georgian Medical News*. – 2021. – Vol. 2 (311). – P. 68–73.
112. Pelvic pain symptoms and endometriosis characteristics in relation to oxidative stress among adolescents and adults with and without surgically-confirmed endometriosis / A. L. Shafrir, B. Wallace, A. Laliberte [et al.] // *F1000Res*. – 2024. – Vol. 8 (13). – P. 34.
113. Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: A review / S. W. Hung, R. Zhang, Z. Tan [et al.] // *Med. Res. Rev*. – 2021. – Vol. 41. – P. 2489–2564.
114. Possibility of using superoxide dismutase and glutathione peroxidase as endometriosis biomarkers / S. Ekarattanawong, C. Tanprasertkul, C. Somprasit [et al.] // *Int J Womens Health*. – 2017. – Vol. 9. – P. 711–716.
115. Qureshi, O. COX Inhibitors / O. Qureshi, A. Dua // *StatPearls; Treasure Island, FL, USA*. – 2022.

116. Regulation of Inflammation Pathways and Inflammasome by Sex Steroid Hormones in Endometriosis / E. Garcia-Gomez, E. R. Vazquez-Martinez, C. Reyes-Mayoral [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 935.
117. Resveratrol prevents TNF-alpha-induced VCAM-1 and ICAM-1 upregulation in endothelial progenitor cells via reduction of NF-kappaB activation / Y. Zhang, H. Liu, W. Tang [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2020. – Vol. 48. – P. 300060520945131.
118. Resveratrol treatment in patients with polycystic ovary syndrome decreased pro-inflammatory and endoplasmic reticulum stress markers / S. Brenjian, A. Moini, N. Yamini [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2020. – Vol. 83. – P. 13186.
119. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility / O. Adeoye, J. Olawumi, A. Opeyemi, O. Christiania // *JBRA Assist. Reprod.* – 2017. – Vol 22. – P. 61–66.
120. Role of a natural integrator based on lipoic acid, palmitoiletanolamide and myrrh in the treatment of chronic pelvic pain and endometriosis / V. De Leo, A. Cagnacci, V. Cappelli [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2019. – Vol. 71. – P. 191–195.
121. Role of inflammation in benign gynecologic disorders: From pathogenesis to novel therapiesdagger / A. AlAshqar, L. Reschke, G. W. Kirschen, M. A. Borahay // *Biol. Reprod.* – 2021. – Vol. 105(7). – P. 31.
122. Role of Oxidative Stress in Epigenetic Modification in Endometriosis / F. Ito, Y. Yamada, A. Shigemitsu [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2017. – Vol. 24. – P. 1493–1502.
123. Saleh, H. A. The Anti-Inflammatory Properties of Phytochemicals and Their Effects on Epigenetic Mechanisms Involved in TLR4/NF-kappaB-Mediated Inflammation / H. A. Saleh, M. H. Yousef, A. Abdelnaser // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 606069.
124. Saunders, P. T. K. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects / P. T. K. Saunders, A. W. Horne // *Cell.* – 2021. – Vol. 184. – P. 2807–2824.
125. Signorile, P. G. Novel dietary supplement association reduces symptoms in endometriosis patients / P. G. Signorile, R. Viceconte, A. Baldi // *J. Cell. Physiol.* – 2018. – Vol. 233. – P. 5920–5925.

126. Smolarz, B. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature) / B. Smolarz, K. Szyłło, H. Romanowicz // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22 (19). – P. 10554.
127. Systemic oxidative stress as a possible mechanism underlying the pathogenesis of mild endometriosis-related infertility / E. M Ferreira., V. S. I. Giorgi, J. K. Rodrigues [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2019. – Vol. 39. – P. 785–794.
128. Systems genetics view of endometriosis: a common complex disorder / V. S. Baranov, T. E. Ivaschenko, T. Liehr, M. I. Yarmolinskaya // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 185. – P. 59–65.
129. Szaflik, T. An Analysis of ESR2 and CYP19A1 Gene Expression Levels in Women With Endometriosis / T. Szaflik, B. Smolarz, B. Mroczkowska [et al.] // *In Vivo.* – 2020. – Vol. 34. – P. 1765–1771.
130. Targeting Oxidative Stress Involved in Endometriosis and Its Pain / L. Clower, T. Fleshman, W. J. Geldenhuys, N. Santanam // *Biomolecules.* – 2022. – Vol. 12 (8). – P. 1055.
131. Taylor, H. S. Endometriosis is a chronic systemic disease: Clinical challenges and novel innovations / H. S. Taylor, A. M. Kotlyar, V. A. Flores // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397. – P. 839–852.
132. The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: A Randomized, Triple-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial / L. Amini, R. Chekini, M. R. Nateghi [et al.] // *Pain Res. Manag.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 5529741.
133. The Inflammatory Role of Pro-Resolving Mediators in Endometriosis: An Integrative Review / C. de Faveri, P. M. P. Fermino, A. P. Piovezan, L. K. Volpato // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 4370.
134. The role of epigenetic mechanisms in the regulation of gene expression in the cyclical endometrium / A. M. Retis-Resendiz, I. N. Gonzalez-Garcia, M. Leon-Juarez [et al.] // *Clin. Epigenetics.* – 2021. – Vol. 13. – P. 116.
135. The use of serum CA-125 as a marker for endometriosis in patients with dysmenorrhea for monitoring therapy and for recurrence of endometriosis / F. P. Chen,

Y. K. Soong, N. Lee, S. K. Lo // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 1998. – Vol. 77 (6). – P. 665–70.

136. Therapeutic Approaches of Resveratrol on Endometriosis via Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Pathways / A. M. Dull, M. A. Moga, O. G Dimienescu [et al.] // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24. – P. 667.

137. Tolerability of endometriosis medical treatment: a comparison between combined hormonal contraceptives and progestins / D. J. P. da Costa Pinheiro, A. M. G. Pereira, M. Antonini [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2023. – Vol. 23 (1). – P. 510.

138. Treatment of endometriosis: A review with comparison of 8 guidelines / D. R. Kalaitzopoulos, N. Samartzis, G. N. Kolovos [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2021. – Vol. 21. – P. 397.

139. Troia, L. Estro-Progestins and Pain Relief in Endometriosis / L. Troia, S. Luisi // *Endocrines.* – 2022. – Vol. 3. – P. 349–366.

140. Unfavorable lipid profile in women with endometriosis / A. S. Melo, J. C. Rosa-e-Silva, A. C. Rosa-e-Silva [et al.] // *Fertil Steril.* – 2010 – Vol. 93 (7). – P. 2433–2436.

141. Update on Biomarkers for the Detection of Endometriosis / A. Fassbender, R.O. Burney, D. F. O [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2015. – Vol. 130854.

142. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) concentrations and menstrual cycle characteristics in female university students / S. Konishi, J. Yoshinaga, Y. Nishihama [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2018. – Vol. 15(12). – P. 1–8.

143. Using network pharmacology and molecular docking to explore the underlying anti-inflammatory mechanism of Wuyao-Danshen to treat endometriosis / J. Zhu, X. Xue, Z. He [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2022. – Vol. 10. – P. 198.

144. Utility of serum CA-125 monitoring in patients with ovarian cancer undergoing immune checkpoint inhibitor therapy / J. L. Boland, Q. Zhou, A. E. Iasonos [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2020. – Vol. 158(2). – P. 303–308.

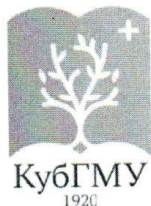
145. Vallee, A. Curcumin and Endometriosis / A. Vallee, Y. Lecarpentier // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 2240.
146. Van Langendonckt, A. Oxidative stress and peritoneal endometriosis / A. Van Langendonckt, F. Casanas-Roux, J. Donnez // *Fertil Steril.* – 2002 – Vol. 77 (5). – P. 861–70.
147. Wang, C. Y. Liver iron sensing and body iron homeostasis / C. Y. Wang, J. L. Babitt // *Blood.* – 2019. – Vol. 133. – P. 18–29.
148. Wang, Y. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis / Y. Wang, K. Nicholes, I. M. Shih // *Annu Rev Pathol.* – 2020. – Vol. 15. – P. 71–95.
149. Woo, J. H. Iron-Storage Protein Ferritin Is Upregulated in Endometriosis and Iron Overload Contributes to a Migratory Phenotype / J. H. Woo, Y. S. Choi, J. H. Choi // *Biomedicines.* – 2020. – Vol. 8. – P. 454.
150. Woo, J. H. Luteolin Promotes Apoptosis of Endometriotic Cells and Inhibits the Alternative Activation of Endometriosis-Associated Macrophages / J. H. Woo, D. S. Jang, J. H. Choi // *Biomol. Ther.* – 2021. – Vol. 29. – P. 678–684.
151. Zhao, W. The Benefits and Risks of Statin Therapy in Ischemic Stroke: A Review of the Literature / W. Zhao, Z. J. Xiao, S. P. Zhao // *Neurol India.* – 2019. – Vol. 67 (4). – P. 983–992.
152. Zheng, R. Correlations between endometriosis, lipid profile, and estrogen levels / R. Zheng, X. Du, Y. Lei // *Medicine (Baltimore).* – 2023. – Vol. 102 (29). – P. 34348.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1.1 – Молекулярные механизмы воспаления при эндометриозе	15
Рисунок 1.2 – Возможные механизмы развития эндометриоза, связанные с окислительным стрессом	18
Рисунок 1.3 – Патобиохимические основы развития перегрузки железом в брюшной полости больных эндометриозом	21
Рисунок 1.4 – Участие ионов железа в генерации активных форм кислорода	29
Рисунок 2.1 – Дизайн исследования – группы испытуемых лиц	32
Рисунок 2.2 – Дизайн исследования – варианты медикаментозной терапии	33
Рисунок 2.3 – Блок-схема исследования	35
Рисунок 2.4 – Схема образования триметинового окрашенного комплекса при взаимодействии карбонильных соединений с тиобарбитуровой кислотой ..	38
Рисунок 2.5 – Схема лабораторного этапа исследования состояния окислительного гомеостаза	39
Таблица 3.1 – Биохимические показатели сыворотки крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии	46
Таблица 3.2 – Показатели обмена железа и активности воспаления в крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии	47
Таблица 3.3 – Показатели общего анализа крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии	48
Таблица 3.4 – Маркеры окислительного стресса в плазме крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии	50
Рисунок 3.1 – Уровень тиоловых групп в плазме крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии	51
Таблица 3.5 – Маркеры окислительного стресса в эритроцитарной взвеси больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии	52
Рисунок 3.2 – Активность каталазы в крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии	53

Рисунок 3.3 – Активность глутатионпероксидазы в крови больных аденомиозом на фоне железодефицитной анемии	53
Таблица 4.1 – Изменения активности аминотрансфераз в крови больных аденомиозом на фоне анемии и проведении антиоксидантной терапии	57
Таблица 4.2 – Изменения показателей обмена железа и активности воспаления в крови больных аденомиозом на фоне анемии и проведении антиоксидантной терапии	59
Таблица 4.3 – Изменения общей антиоксидантной активности плазмы крови больных аденомиозом на фоне анемии и проведении антиоксидантной терапии	62
Рисунок 4.1 – Изменения железо-восстанавливающей способности плазмы крови больных аденомиозом на фоне анемии средней степени тяжести и проведения антиоксидантной терапии	63
Таблица 4.4 – Изменения показателей тиолового метаболизма в крови больных аденомиозом на фоне анемии и проведении антиоксидантной терапии	64
Таблица 4.5 – Изменения маркеров окислительного стресса в крови больных аденомиозом на фоне анемии и проведении антиоксидантной терапии	66
Рисунок 4.2 – Изменения концентрации 8-ОН-дезоксигуанозина в крови больных аденомиозом на фоне анемии средней степени тяжести и проведения антиоксидантной терапии	67

ПРИЛОЖЕНИЕ – АКТЫ ВНЕДРЕНИЯ



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4 тел. 8 (861) 268-36-84 факс 8 (861) 268-15-95 e-mail: corpus@ksma.ru
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК ТОФК 010349101

№ _____ от " _____ " _____ 20 ____ г. на № _____ от " _____ " _____ 20 ____ г.

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач
Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России

А.В. Лукина
" 14 " _____ 2025 г.

АКТ

об использовании предложения в лечебно-диагностическом процессе

1. Наименование предложения: способ лабораторной оценки степени тяжести воспалительного процесса при эндометриозе тела матки.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: докторская диссертация «Особенности биохимических нарушений у больных с эндометриозом на фоне железодефицитной анемии и способы их коррекции».
3. Исполнитель: ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Грушевская Юлия Витальевна.
4. Научный руководитель: заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, доктор медицинских наук, профессор И.М. Быков.
5. Место внедрения: гинекологическое отделение.
6. Дата использования предложения: с января 2025 года.
7. Эффективность внедрения: дополнительным диагностическим инструментом для оценки степени тяжести воспаления при аденомиозе является общая антиоксидантная активность, определенная одним из химических методов (железо-восстанавливающий метод, способ оценки антирадикальной активности / радикальной сорбции). Данный показатель в среднем снижен на 14-15% в условии неосложненного течения аденомиоза, на 18-24% в условии сочетанного течения железодефицитной анемии легкой степени тяжести и на 30-31% на фоне анемии средней степени тяжести.

Заведующая гинекологическим отделением

Т.Г. Мелконьянц

Автор предложения

Ю.В. Грушевская



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)**

350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4 тел. 8 (861) 268-36-84 факс 8 (861) 268-15-95 e-mail: corpus@ksma.ru
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК ТОФК 010349101

№ _____ от " _____ " _____ 20 ____ г. на № _____ от " _____ " _____ 20 ____ г.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
работе ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России
д.м.н., профессор

Т.В. Гайворонская

20 25 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертации Грушевской Юлии Витальевны
в учебный процесс кафедры фундаментальной и клинической биохимии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Грушевской Юлии Витальевны на тему «Особенности биохимических нарушений у больных с эндометриозом на фоне железодефицитной анемии и способы их коррекции» внедрены в учебный процесс кафедры фундаментальной и клинической биохимии при изучении дисциплин «биологическая химия» и «клиническая биохимия», читаемых студентам по специальностям 31.05.01 Лечебное дело, 31.05.02 Педиатрия и 33.05.01 Фармация.

В течение 2024/2025 учебного года прочитано 5 лекций, включающих аспекты диссертационного исследования Ю.В. Грушевской.

Заведующий кафедрой
фундаментальной и клинической биохимии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

И.М. Быков

Автор предложения

Ю.В. Грушевская

Начальник учебного управления
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Е.И. Быстрова



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)**

350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4 тел. 8 (861) 268-36-84 факс 8 (861) 268-15-95 e-mail: corpus@ksma.ru
ИНН 2309023448 КПП 230901001 БИК ТОФК 010349101

№ _____ от " _____ " _____ 20 ____ г. на № _____ от " _____ " _____ 20 ____ г.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России

д.м.н., профессор

« _____ »

А.Н. Редько

20 ____ г.

АКТ

об использовании предложения

1. Наименование предложения: способ лабораторной оценки степени компенсации окислительного стресса.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Особенности биохимических нарушений у больных с эндометриозом на фоне железодефицитной анемии и способы их коррекции».
3. Исполнитель: ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России Грушевская Юлия Витальевна.
4. Научный руководитель: заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, доктор медицинских наук, профессор И.М. Быков.
5. Место внедрения: отдел фундаментальных исследований в области регенеративной медицины центральной научно-исследовательской лаборатории.
6. Дата использования предложения: с января 2025 года.
7. Эффективность внедрения: предложенный способ, основанный на определении соотношения изменений концентрации глутатиона и активности глутатионпероксидазы, позволяет с высокой (более 90%) чувствительностью и специфичностью идентифицировать компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную формы окислительного стресса у больных аденомиозом.

Заведующая Центральной
научно-исследовательской лабораторией
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
к.м.н., доцент

Автор предложения

К.И. Мелконян

Ю.В. Грушевская