

## ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОК С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ В СОЧЕТАНИИ С АДЕНОМИОЗОМ И ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ И РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ

© Э.Н. Попов<sup>1</sup>, А.В. Арутюнян<sup>1</sup>, Д.С. Судаков<sup>2</sup>, Ю.Р. Дымарская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 24.11.2016

Принята к печати: 05.12.2016

■ Проведена оценка частоты развития рецидивов развития лейомиомы матки после проведения органосохраняющих операций при ее изолированном развитии и в случаях сочетания с другими гиперпластическими процессами эндо- и миометрия. Показана роль нарушений в про- и антиоксидантной системах организма в развитии данных рецидивов при сочетании лейомиомы с аденомиозом и гиперплазией эндометрия. Предложена методика их профилактики послеоперационным назначением индол 3 карбинола и эпигаллокатехина.

■ **Ключевые слова:** лейомиома матки; миомэктомия; оксидативный стресс; индол-3-карбинол; эпигаллокатехин.

## FEATURES OF PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN PATIENTS WITH UTERINE LEIOMYOMA AND ITS COMBINATION WITH ADENOMYOSIS AND ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND THE DEVELOPMENT OF RECURRENCE AFTER ORGAN-SAVING OPERATIONS

© E.N. Popov<sup>1</sup>, A.V. Arutyunyan<sup>1</sup>, D.S. Sudakov<sup>2</sup>, Y.R. Dymarsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(6):104-108

Received: 24.11.2016

Accepted: 05.12.2016

■ We assessed the incidence of uterine leiomyoma recurrence after myomectomy in cases of its isolated development and combination with other hyperplastic processes of endo- and myometrium. We showed the role of pro- and antioxidant systems' disturbances in the recurrence of combination of leiomyoma, adenomyosis and endometrial hyperplasia. We propose indole-3-carbinol and epigallocatechin administration as preventing post-operative treatment.

■ **Keywords:** leiomyoma of the uterus; myomectomy; oxidative stress; indole-3-carbinol; epigallocatechin.

### Актуальность

Лейомиома матки диагностируется у 25–30 % женщин репродуктивного возраста и у 40–50 % женщин старше 45 лет. Клинические проявления лейомиомы матки приводят к снижению качества жизни, нарушению репродуктивной функции женщин [1–9]. Современные данные, показывающие отчетливые тенденции к снижению возраста пациенток с впервые выявленной миомой матки и повышению среднего возраста планируемой первой беременности, выводят оптимизацию лечения этого заболевания в ранг демографической

проблемы [5, 10, 11]. Решение задачи осложняет частое сочетание лейомиомы матки с аденомиозом и/или гиперплазией эндометрия, встречающееся в каждом третьем случае. Роль гормональных нарушений в патогенезе лейомиомы матки, связанная с абсолютной или относительной гиперэстрогемией, нарушениями функций рецепторного аппарата, расстройствами взаимоотношений в гипоталамо-гипофизарной системе, не подвергается сомнению [12–15]. В то же время особое место в патогенезе опухолей (к которым относится и лейомиома матки) отводится продуктам

оксидативного стресса, которые в форме свободных радикалов инициируют рост, а затем поддерживают активность пролиферативных процессов в тканях [16, 15]. Одним из гормонов, секреция которого могла бы регулировать активность пролиферации в органах репродуктивной системы, можно считать синтезируемый эпифизом человека мелатонин, ведущими эффектами которого являются связывание свободных радикалов кислорода и одновременно стимуляция ферментативных систем супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [17–20].

*Цель исследования:* выявить особенности состояния про- и антиоксидантных систем у женщин с гиперпластическими процессами матки и определить их возможную роль в развитии рецидива заболевания после органосохраняющего лечения.

### Материалы и методы

В исследование были включены 360 пациенток с лейомиомой матки, которым была выполнена органосохраняющая операция — лапароскопическая миомэктомия. Обследованные были разделены на четыре группы: I группу составили пациентки с изолированной лейомиомой матки ( $n = 112$ ); во II группу вошли больные, имеющие сочетание лейомиомы матки с аденомиозом ( $n = 84$ ); в III группу были включены пациентки, у которых лейомиома матки сочеталась с доброкачественными гиперпластическими процессами эндометрия ( $n = 79$ ); IV группа состояла из больных, имевших сочетание лейомиомы матки с аденомиозом и доброкачественными гиперпластическими процессами эндометрия ( $n = 85$ ). Результаты органосохраняющих операций были прослежены в течение 3 лет, проведена оценка частоты рецидивов.

У 20 пациенток IV группы проводилось только хирургическое лечение (миомэктомия), у 20 других оно было дополнено послеоперационным назначением индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата, которое заключалось в ежедневном приеме индол-3-карбинола по 100 мг 4 раза в день и эпигаллокатехина по 300 мг 4 раза в день. Курс лечения длился 6 месяцев. Для сравнения были также изучены показатели 14 условно здоровых женщин в возрасте 36–45 лет. Указанным пациенткам была проведена комплексная оценка состояния про- и антиоксидантной системы до оперативного лечения, через 28 дней и через 6 месяцев после операции. Оценивались общая антиоксидант-

ная активность (ОАА), антирадикальная активность (АРА), активность супероксиддисмутазы (СОД), активность глутатионпероксидазы (ГП), интегральный показатель содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), уровень малонового диальдегида (МДА), уровень экскреции мелатонина [15].

Математическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel XP, Statistica 7.0.

### Результаты

Рецидивы лейомиомы матки выявлены у 140 пациенток из 360 прооперированных (38,9%), причем если в случаях изолированной лейомиомы матки они наблюдались у 16,4% больных, то в группах II и III, где имелось сочетание лейомиомы с аденомиозом или гиперплазией эндометрия, они наблюдались статистически достоверно чаще (40,5%,  $p < 0,01$  и 44,3%,  $p < 0,001$  соответственно). При наличии сочетания лейомиомы, аденомиоза и гиперплазии эндометрия частота развития рецидива достигала 60% к третьему году наблюдения (достоверность различий между группами:  $p_{I-IV} < 0,001$ ;  $p_{II-IV} < 0,01$ ;  $p_{III-IV} < 0,05$ ). Следует отметить, что в группе IV частота рецидива в течение первого года наблюдения составила 20%, что в 10 раз превышало таковую в группе I (1,8%) и более чем в 2 раза во II и III группах (9,5 и 8,9% соответственно).

Очевидно, что хирургическое лечение по поводу лейомиомы матки, сочетающейся с аденомиозом и гиперплазией эндометрия, направленное на сохранение детородной функции, в качестве изолированного метода малоэффективно, что, вероятно, связано с участием в патогенезе сочетанных гиперпластических процессов матки большого числа факторов, инициирующих патологическую пролиферацию.

У женщин с множественными сочетанными гиперпластическими процессами матки обнаружены статистически значимые изменения в секреции мелатонина: в сравнении с контролем была достоверно снижена общая ночная экскреция мелатонина ( $10567 \pm 1842$  и  $5808 \pm 1108$  нг соответственно,  $p < 0,05$ ) и почасовая ночная экскреция мелатонина ( $1320 \pm 176$  и  $706 \pm 191$  нг/ч соответственно,  $p < 0,05$ ). Достоверных различий в дневной экскреции мелатонина в сравнении с контрольной группой получено не было. В то же время соотношение между ночной и дневной экскрецией мелатонина было заметно выше в контроль-

Таблица 1

Показатели активности антиоксидантной защиты в сыворотке крови пациенток с сочетанными гиперпластическими процессами матки до и после хирургического лечения

Table 1

Indicators of activity of antioxidant defense in the blood serum of patients with combined hyperplastic processes of the uterus before and after surgery

Виды лечения	Показатель					
	ОАА	АРА	СОД	ГП	ПОЛ	МДА
Только хирургическое лечение, $n = 20$	0,18 ± 0,02	5,42 ± 0,41	0,17 ± 0,09	0,12 ± 0,07	15,63 ± 3,11	14,68 ± 2,34
Хирургическое лечение + Индинол + Эпигалат ( <i>перед началом терапии</i> ), $n = 20$	0,24 ± 0,03	7,12 ± 0,87	0,21 ± 0,07	0,14 ± 0,05	12,6 ± 2,08	12,37 ± 2,21
Хирургическое лечение + Индинол + Эпигалат ( <i>после 6 месяцев терапии</i> ), $n = 20$	0,38 ± 0,05	11,24 ± 1,66	0,63 ± 0,12	0,39 ± 0,07	6,47 ± 2,26	5,56 ± 2,58
Контрольная группа, $n = 14$	0,42 ± 0,06	9,89 ± 1,02	0,44 ± 0,08	0,33 ± 0,08	4,89 ± 1,16	7,42 ± 0,84
$p$	$p_{I-IV} < 0,01$ $p_{II-III} < 0,05$ $p_{II-IV} < 0,01$	$p_{I-IV} < 0,01$ $p_{II-III} < 0,05$ $p_{II-IV} < 0,05$	$p_{I-IV} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$ $p_{II-IV} < 0,05$	$p_{I-IV} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,01$ $p_{II-IV} < 0,05$	$p_{I-IV} < 0,01$ $p_{II-III} < 0,05$ $p_{II-IV} < 0,01$	$p_{I-IV} < 0,01$ $p_{II-III} < 0,05$ $p_{II-IV} < 0,05$

*Примечание:* ОАА — общая антиоксидантная активность; АРА — антирадикальная активность; СОД — активность супероксиддисмутазы; ГП — активность глутатионпероксидазы; ПОЛ — интегральный показатель содержания продуктов перекисного окисления липидов; МДА — уровень малонового диальдегида

ной группе, чем у прооперированных пациенток ( $4,66 \pm 0,48$  и  $2,11 \pm 0,78$  соответственно,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о нарушении физиологического ритма продукции мелатонина, сопровождающем развитие множественных гиперпластических процессов матки.

Результаты оценки показателей антиоксидантной защиты у пациенток с сочетанными гиперпластическими процессами матки показали, что в сыворотке крови обследованных исходно были статистически достоверно снижены ОАА, АРА, активность ферментативного звена антиоксидантной системы СОД и ГП, повышены показатели ПОЛ и МДА в сравнении с контрольной группой. Оценка влияния комбинированного лечения препаратами индол-3-карбинола и эпигаллокатехина у пациенток с сочетанными гиперпластическими процессами эндо- и миометрия была основана на определении различий в показателях активности антиоксидантной защиты и свободнорадикальных реакций до и после лечения, а также сравнения этих данных с группой контроля.

После комбинированного лечения пациенток с сочетанными гиперпластическими про-

цессами эндо- и миометрия были отмечены статистически значимые изменения содержания в сыворотке крови всех исследуемых показателей в сравнении с исходными. Можно отметить активацию ферментативного звена антиоксидантной системы МОД и ГП, повышение значений интегральных показателей ОАА и АРА, снижение содержания продуктов ПОЛ и МДА. Сравнение с группой контроля показало, что после комбинированного лечения у пациенток с сочетанными гиперпластическими процессами эндо- и миометрия статистически значимые различия показателей активности антиоксидантной защиты и уровня продуктов ПОЛ отсутствовали. Абсолютные значения уровня экскреции мелатонина у пациенток с сочетанными гиперпластическими процессами эндо- и миометрия после комбинированного лечения повысились за счет повышения ночной секреции в сравнении с исходными данными. Однако эти изменения не были статистически достоверны, в то же время они по-прежнему достоверно отличались от группы контроля.

При наблюдении в течение 12 месяцев за пациентками с сочетанными гиперпластическими

процессами эндо- и миометрия, получавшими терапию индол-3-карбинолом и эпигаллокатехином, ни в одном случае не отмечено рецидивов заболевания. В то же время у 4 из 20 (25 %) пациенток с сочетанными гиперпластическими процессами эндо- и миометрия, не получавших указанной терапии, через 12 месяцев были обнаружены клинически незначимые миоматозные узлы, что было расценено как рецидив заболевания.

## Выводы

Таким образом, еще раз удалось подтвердить, что развитие сочетанных гиперпластических процессов матки сопровождается выраженными расстройствами всех уровней антиоксидантной защиты. У пациенток с сочетанными гиперпластическими процессами эндо- и миометрия регистрируемые множественные системные расстройства антиоксидантной защиты сопровождаются локальными процессами накопления недоокисленных продуктов ПОЛ во всех тканях, в том числе и интактном миометрии. Вероятно, данные расстройства являются первичными по отношению к гиперпластическим процессам матки и имеют не только локальный (в пределах пролиферата), но системный характер. Коррекция системных расстройств антиоксидантной защиты таргетной терапией, подтвержденная в результате настоящего исследования, приводит в том числе к нормализации тканевых свободнорадикальных процессов. Тем самым риск инициирования пролиферативных процессов АФК снижается, что способствует профилактике рецидивов.

## Литература

1. Киселев В.И., и др. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. – М.: ИД Медпрактика-М, 2010. – 468 с. [Kiselev VI, et al. Giperplasticheskie processy organov zhenskoj reproduktivnoj sistemy: teorija i praktika. Moscow: ID Medpraktika-M; 2010. 468 p. (In Russ.)]
2. Караваев Ю.Е., Аскольская С.И., Коган Е.А., и др. Прогностические критерии рецидива лейомиомы матки после реконструктивно-пластических операций // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 54–57. [Karavaev JuE, Askol'skaja SI, Kogan EA, et al. Prognosticheskie kriterii recidiva lejomiomy matki posle rekonstruktivno-plasticheskijh operacij. *Akusherstvo i ginekologija*. 2013;(5):54-57. (In Russ.)]
3. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. Гинекология: национальное руководство. – М.: Медицина, 2009. – 1088 с. [Kulakov VI, Savel'eva GM, Manuhin IB. Ginekologija: nacional'noe rukovodstvo. M.: Medicina; 2009: 1088 p. (In Russ.)]
4. Пасман Н.М., и др. Органосохраняющая терапия сочетанной гиперпластической патологии эндо- и миометрия на основании иммуногистохимического анализа рецепторов стероидных гормонов // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 23. – С. 1574–1578. [Pashman NM, et al. Organosohranjajushhaja terapija sochetannoj giperplasticheskoi patologii jendo- i miometrija na osnovanii immunogistohimicheskogo analiza receptorov steroidnyh gormonov. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2009;(23):1574-8. (In Russ.)]
5. Пашков В.М., Попова Н.Г. К вопросу о хирургическом лечении больных миомой матки // Мать и дитя: материалы VII Российского форума. – М., 2005. – С. 476–477. [Pashkov VM, Popova NG. K voprosu o hirurgicheskom lechenii bol'nyh miomoi matki. *Mat' i ditja: materialy VII Rossijskogo foruma*. (conference proceedings) Moscow; 2005:476-7. (In Russ.)]
6. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки: проблемы патогенеза и терапии. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 236 с. [Savickij GA, Savickij AG. Mioma matki: problemy patogeneza i terapii. Saint Petersburg: JeLBI-SPb; 2003:236 p. (In Russ.)]
7. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update*. 2012;18(4):374-92. doi: 10.1093/humupd/dms006.
8. Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006Apr1;125(2):259-64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.09.004.
9. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect*. 2003;111(8):1037-54. doi: 10.1289/ehp.5787.
10. Сидорова И.С. Миома матки: возможности лечения и профилактики // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10. – № 7. – С. 336–339. [Sidorova IS. Mioma matki: vozmozhnosti lechenija i profilaktiki. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2002;10(7):336-9. (In Russ.)]
11. Шилияев А.Ю. Лейомиома матки // Гинекология. – 2005. – Т. 7. – № 1. – С. 65–70. [Shiljaev AJu. Lejomioma matki. *Ginekologija*. 2005;7(1):65-70. (In Russ.)]
12. Адамян Л.В., Гаспарян С.А. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему. – Ставрополь: СГМА, 2004. – 228 с. [Adamjan LB, Gasparjan SA. Genital'nyj jendometrioiz. Sovremennyj vzgljad na problemu. Stavropol': SGMA; 2004. P. 228. (In Russ.)]
13. Адамян Л.В., и др. Особенности процессов пролиферации и апоптоза в эутопическом и эктопиче-

- ском эндометрии при генитальном эндометриозе // Мать и дитя: материалы IX Российского форума. – М., 2007. – С. 314. [Adamjan LV, et al. Osobennosti processov proliferacii i apoptoza v jeutopicheskom i jektopicheskom jendometrii pri genital'nom jendometrioze. Mat' i ditja: materialy IX Rossijskogo foruma. (conference proceedings) Moscow; 2007. P. 314. (In Russ.)]
14. Анисимов В.Н., Хавинсон В.Х., Заварзина Н.Ю. Влияние пептидных биорегуляторов и мелатонина на показатели биологического возраста, продолжительность жизни и развитие новообразований у мышей // Успехи геронтологии. – 2000. – № 4. – С. 34–37. [Anisimov VN, Havinson VH, Zavarzina NJu. Vlijanie peptidnyh bioreguljatorov i melatonina na pokazateli biologicheskogo vozrasta, prodolzhitel'nost' zhizni i razvitie novoobrazovanij u myshej. *Uspеhi gerontologii*. 2000;(4):34-7. (In Russ.)]
  15. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. – СПб.: Фолиант, 2000. – 104 с. [Arutjunjan AV, Dubinina EE, Zybina NN. *Metody ocenki svobodnoradikal'nogo okislenija i antioksidantnoj sistemy organizma*. Saint Petersburg: Foliant; 2000. 104 p. (In Russ.)]
  16. Адамян Л.В. Современный взгляд на проблему эндометриоза [Электронный ресурс]. – 2004. – Режим доступа: <http://www.trimm.ru>. [Adamjan LV. *Sovremennyj vzgljad na problemu jendometrijoza*. (In Russ.)]
  17. Dixon D, Flake GP, Moore AB, et al. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria. *Virchows Arch*. 2002;441:53-62. doi: org/10.1007/s00428-001-0568-7.
  18. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, et al. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J Ovarian Res*. 2012;5:5. doi: 10.1186/1757-2215-5-5.
  19. Wang J, Wieslander C, Hansen G, et al. Thin endometrial echo complex on ultrasound does not reliably exclude type 2 endometrial cancers. *Gynecol Oncol*. 2006;101(1):120-5. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.09.042.
  20. Belardinelli R, Solenghi M, Volpe L, Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. *Eur Heart J*. 2007 May;28(9):1102-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehm071.

#### ■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

*Эдуард Николаевич Попов* — д-р мед. наук, руководитель отделения оперативной гинекологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** [edwardpopov@mail.ru](mailto:edwardpopov@mail.ru).

*Александр Вартанович Арутюнян* — д-р биол. наук, профессор, лаборатория перинатальной биохимии с клинико-диагностическим отделением. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** [Arutjunyan@aa3703.spb.edu](mailto:Arutjunyan@aa3703.spb.edu).

*Дмитрий Сергеевич Судаков* — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова». **E-mail:** [suddakovv@yandex.ru](mailto:suddakovv@yandex.ru).

*Юлия Романовна Дымарская* — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова». **E-mail:** [julia\\_dym@mail.ru](mailto:julia_dym@mail.ru).

*Eduard N. Popov* — MD, head of department of operative gynecology. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** [edwardpopov@mail.ru](mailto:edwardpopov@mail.ru).

*Alexander V. Arutyunyan* — Ph.D., Professor, Perinatal biochemistry laboratory to clinical and diagnostic department. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** [Arutjunyan@aa3703.spb.edu](mailto:Arutjunyan@aa3703.spb.edu).

*Dmitry S. Sudakov* — PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** [suddakovv@yandex.ru](mailto:suddakovv@yandex.ru).

*Yulia R. Dymarskaya* — PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** [julia\\_dym@mail.ru](mailto:julia_dym@mail.ru).