

**Хатламаджиян М.Г., Харитонов Е.В., Анисимова У.С., Щербакова Л.Н.,  
Бугеренко А.Е., Каленикова Е.И., Панина О.Б.**

## **МАРКЕРЫ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ДИАГНОСТИКЕ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ**

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», 119234, г. Москва

Для корреспонденции: Щербакова Лия Ниязовна, канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», e-mail: [liya.fbm@gmail.com](mailto:liya.fbm@gmail.com)

*С целью выявления маркеров антиоксидантной защиты обследованы 43 пациентки с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом. Контрольную группу составили 19 здоровых фертильных женщин. У пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой отмечалось статистически значимое ( $p < 0,01$ ) снижение уровня коэнзима  $Q_{10}$  и  $\alpha$ -токоферола, определяемых в плазме крови с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием. На основании полученных данных разработана прогностическая шкала, которая позволяет у пациенток с бесплодием верифицировать наличие и степень тяжести наружного генитального эндометриоза.*

**Ключевые слова:** бесплодие; эндометриоз; антиоксидантная защита; коэнзим  $Q_{10}$ ;  $\alpha$ -токоферол.

**Для цитирования:** Хатламаджиян М.Г., Харитонов Е.В., Анисимова У.С., Щербакова Л.Н., Бугеренко А.Е., Каленикова Е.И., Панина О.Б. Маркеры системы антиоксидантной защиты в диагностике наружного генитального эндометриоза у пациенток с бесплодием. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2018; 5(2): 97-100. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-2-97-100>

**Khatlamadzhiyan M.G., Kharitonova E.V., Anisimova U.S., Shcherbakova L.N.,  
Bugerenko A.E., Kalenikova E.I., Panina O.B.**

## **MARKERS OF ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM IN DIAGNOSTICS OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS IN INFERTILITY FEMALE PATIENTS**

M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234, Russian Federation

*To identify markers of the antioxidant defense, 43 female patients with the infertility associated with external genital endometriosis were examined. The control group consisted of 19 healthy fertile women. In endometriosis patients, a statistically significant ( $p < 0.01$ ) plasma level of coenzyme  $Q_{10}$  and  $\alpha$ -tocopherol, determined by means of high-performance liquid chromatography with electrochemical detection, were noted to be lower in the comparison with the control group. On the basis of the data obtained, there was developed a prognostic scale that allows verifying the presence and severity of external genital endometriosis in infertility female patients.*

**Key words:** infertility; endometriosis; antioxidant protection; coenzyme  $Q_{10}$ ;  $\alpha$ -tocopherol.

**For citation:** Khatlamadzhiyan M.G., Kharitonova E.V., Anisimova U.S., Shcherbakova L.N., Bugerenko A.E., Kalenikova E.I., Panina O.B. Markers of antioxidant protection system in diagnostics of external genital endometriosis in infertility female patients. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2018; 5(2): 97-100. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-2-97-100>

**For correspondence:** Liya N. Shcherbakova, MD, PhD, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Fundamental Medicine of the M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234, Russian Federation; e-mail: [liya.fbm@gmail.com](mailto:liya.fbm@gmail.com)

### **Information about authors:**

Khatlamadzhiyan M.G., <http://orcid.org/0000-0003-3797-6579>

Kharitonova E.V., <http://orcid.org/0000-0002-1359-9249>

Anisimova U.S., <http://orcid.org/0000-0001-7184-8082>

Shcherbakova L.N., <http://orcid.org/0000-0003-2681-4777>

Kalenikova E.I., <http://orcid.org/0000-0003-0068-2788>

Bugerenko A.E., <http://orcid.org/0000-0001-5691-7588>

Panina O.B., <http://orcid.org/0000-0003-1397-6208>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The work was implemented within the framework of the state task.

Received 26.10.2017

Accepted 29.01.2018

Наружный генитальный эндометриоз является одним из наиболее распространенных заболеваний, ассоциируемых с бесплодием [1—3], причём при малых его формах диагностика неинвазивными методами крайне затруднительна [3, 4]. Эндометриозные кисты, ретроцервикальный эндометриоз можно верифицировать с

помощью бимануального, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии, однако наружный эндометриоз тазовой брюшины (малые формы наружного генитального эндометриоза) можно диагностировать только при проведении лапароскопии с последующим гистологическим исследованием [5—7].

В настоящее время наружный генитальный эндометриоз является ведущей причиной женского бесплодия, и единственный метод, применяемый для его верификации, это диагностическая лапароскопия. При этом до сих пор при проходимых маточных трубах по данным малоинвазивных методов диагностики лапароскопия проводится не всегда, что не позволяет устранить другие причины бесплодия. В связи с этим поиск нетрудоемкого и неинвазивного способа диагностики наружного генитального эндометриоза остаётся актуальным.

Сейчас широко обсуждается роль окислительного стресса в патогенезе эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия [8—13]. Некоторые авторы считают, что редокс-статус может влиять на тяжесть, динамику и прогрессирование заболевания [14]. Известно, что окислительный стресс возникает при избыточной продукции свободных радикалов и недостаточной активности системы антиоксидантной защиты организма [15, 16]. Самый мощный антиоксидантный потенциал имеет коэнзим  $Q_{10}$ , который является единственным жирорастворимым эндогенным антиоксидантом и входит в состав каждой клетки организма [17—19]. Коэнзим  $Q_{10}$  восстанавливает антиоксидантную активность  $\alpha$ -токоферола, регенерируя  $\alpha$ -токофероксильный радикал [17].

В связи с этим представляется актуальным изучение маркеров состояния системы антиоксидантной защиты, с помощью которых можно судить о наличии наружного генитального эндометриоза у пациенток с бесплодием до оперативного вмешательства и оценить целесообразность проведения диагностической лапароскопии.

## Материал и методы

В проспективное исследование включены 43 пациентки с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, в возрасте 21—41 года. Всем пациенткам проводили хирургическую лапароскопию, диагноз эндометриоза подтверждён гистологически. В зависимости от степени тяжести эндометриоза (согласно классификации AFS — Американского общества фертильности) исследуемых женщин разделили на две группы: в 1-ю группу включили пациенток с I и II стадиями эндометриоза, во 2-ю группу — с III и IV стадиями. Контрольную группу составили 19 фертильных здоровых женщин, имеющих в анамнезе роды. Критериями исключения послужили острые воспалительные, сердечно-сосудистые заболева-

ния и сахарный диабет в обследованных группах пациенток.

В плазме крови пациенток с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием определяли концентрации коэнзима  $Q_{10}$  и  $\alpha$ -токоферола [20]. Забор крови производили во 2-ю фазу менструального цикла в период «окна имплантации» (на 5—7-й день после овуляции), до проведения любых хирургических манипуляций.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы MedCalc. Для оценки различий между исследуемыми группами использовали критерий Манна—Уитни. Определение порогового значения диагностического теста выполняли с помощью ROC-анализа (от англ. receiver operating characteristic — зависимость количества верно классифицированных положительных объектов от количества неверно классифицированных отрицательных объектов).

## Результаты и обсуждение

Нами выявлены существенные различия в концентрациях как коэнзима  $Q_{10}$ , так и  $\alpha$ -токоферола в плазме крови пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, по сравнению с показателями контрольной группы.

У бесплодных пациенток с эндометриозом наблюдается статистически значимое ( $p < 0,01$ ) снижение уровня коэнзима  $Q_{10}$ : 1,18 (0,98—1,39) мкг/мл по сравнению с 1,57 (1,23—2,32) мкг/мл у фертильных пациенток (контрольная группа). Сходная тенденция выявлена для  $\alpha$ -токоферола, уровень которого оказался ниже у пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой — 18,9 (17,7—21,0) мкг/мл и 24,5 (19,0—27,7) мкг/мл соответственно.

Полученные данные в целом не противоречат результатам исследований ряда авторов. Так, по данным L. Prieto и соавт. (2012) [21], в плазме крови пациенток с эндометриозом концентрации аскорбиновой кислоты и супероксиддисмутазы снижены в сравнении с показателями контрольной группы, что может свидетельствовать о снижении антиоксидантного статуса при эндометриозе. Авторы указывают, что для концентраций  $\alpha$ -токоферола выявлена обратная тенденция: уровень этого антиоксиданта был выше у пациенток с эндометриозом в сравнении с его уровнем в группе контроля.

### Уровни коэнзима $Q_{10}$ и $\alpha$ -токоферола в плазме крови здоровых фертильных женщин и бесплодных пациенток с эндометриозом

| Группа                                                          | Возраст, годы    | Концентрация в плазме крови, мкг/мл |                    |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------|--------------------|
|                                                                 |                  | $\alpha$ -токоферол                 | коэнзим $Q_{10}$   |
| Контроль — здоровые фертильные женщины ( $n = 19$ )             | 28,5 (27,0—33,5) | 24,5 (19,0—27,7)                    | 1,57 (1,23—2,32)   |
| Бесплодные пациентки с эндометриозом I—IV стадии ( $n = 43$ )   | 30,5 (28,0—32,5) | 18,9 (17,7—21,0)                    | 1,18 (0,98—1,39)*  |
| Бесплодные пациентки с эндометриозом I—II стадии ( $n = 18$ )   | 31,4 (29,5—34,8) | 19,72 (17,8—25,5)                   | 1,25 (1,13—1,50)   |
| Бесплодные пациентки с эндометриозом III—IV стадии ( $n = 25$ ) | 29,5 (27,4—31,0) | 16,5 (15,9—23,5)                    | 0,85 (0,67—1,03)** |

Примечание. \* —  $p < 0,01$  относительно группы фертильных женщин; \*\* —  $p < 0,01$  относительно группы с эндометриозом I—II стадии.

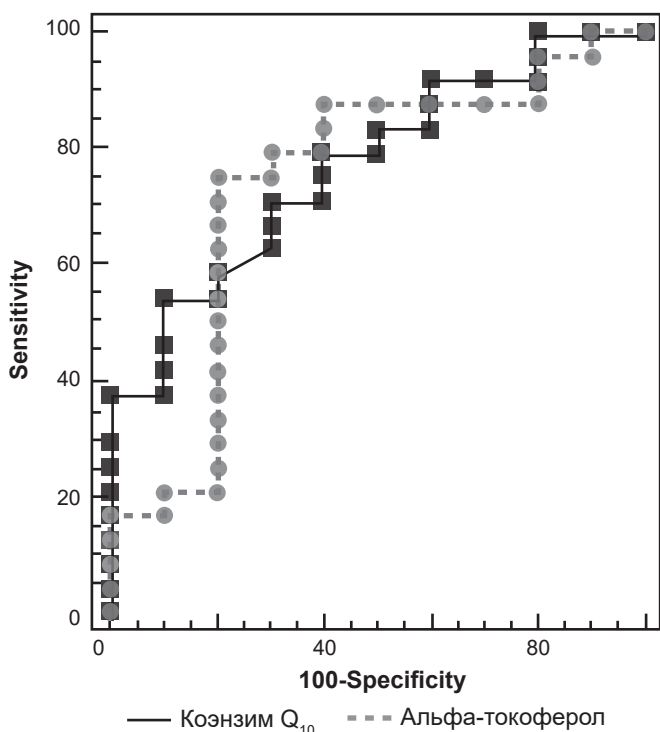


Рис. 1. Прогнозирование наличия наружного генитального эндометриоза по концентрациям коэнзима  $Q_{10}$  и  $\alpha$ -токоферола.

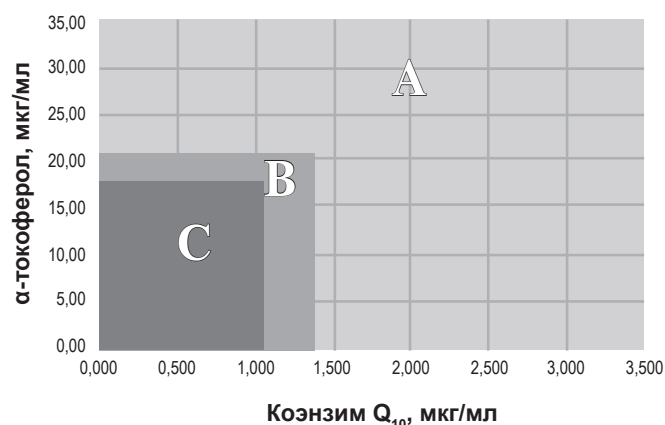


Рис. 2. Прогностическая шкала оценки степени тяжести наружного генитального эндометриоза.

Несоответствие полученных нами данных в отношении концентрации  $\alpha$ -токоферола, возможно, объясняется различиями в группах пациенток: в исследовании L. Prieto и соавт. в группу контроля были включены больные с трубно-перитонеальным бесплодием, при котором также наблюдается снижение системы антиоксидантной защиты [8, 22].

Первичным биохимическим маркером снижения протективной активности этого звена системы антиоксидантной защиты является коэнзим  $Q_{10}$ , антиоксидантная функция которого не зависит от присутствия  $\alpha$ -токоферола, в то время как концентрация  $\alpha$ -токоферола напрямую зависит от концентрации коэнзима  $Q_{10}$ . Взаимозависимость одного антиоксиданта от другого доказывает необходимость определения концентрации каждого из них в плазме крови для более достоверной

характеристики состояния системы антиоксидантной защиты. Нами выявлена статистически значимая корреляция между концентрациями  $\alpha$ -токоферола и коэнзима  $Q_{10}$  у бесплодных пациенток с эндометриозом (коэффициент ранговой корреляции 0,773), что отражает факт синергизма этих двух антиоксидантов.

На втором этапе исследования нами проанализированы концентрации коэнзима  $Q_{10}$  и  $\alpha$ -токоферола в плазме крови пациенток с различной степенью тяжести наружного генитального эндометриоза. Концентрация коэнзима  $Q_{10}$  в группе пациенток с I и II степенью эндометриоза составила 1,25 (1,13—1,5) мкг/мл, в то время как в группе с III и IV степенью — лишь 0,85 (0,67—1,03) мкг/мл. Различия между группами следует считать статистически достоверными ( $p < 0,01$ ). Таким образом, уровень плазменного коэнзима  $Q_{10}$  ниже при большем количестве эндометриозных гетеротопий и большей глубине их инвазии. Сходная тенденция выявлена при исследовании уровня  $\alpha$ -токоферола: у пациенток 1-й группы он составил 19,72 (17,75—25,5) мкг/мл, во 2-й группе — 16,53 (15,9—23,5) мкг/мл (см. таблицу). Полученные данные подтверждают мнение о том, что окислительный стресс играет важную роль в развитии эндометриоза [23]. Снижение антиоксидантного статуса объяснимо с точки зрения патогенетических процессов развития и распространения эктопических эндометриозных очагов.

Для выявления пороговых уровней коэнзима  $Q_{10}$  и  $\alpha$ -токоферола, ниже которых содержание двух исследуемых антиоксидантов в плазме крови ассоциировано с эндометриозом, нами проведён анализ с построением ROC-кривой (рис. 1). По данным ROC-анализа, оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (70,83 и 70,00% соответственно) диагностического теста отмечается при концентрации коэнзима  $Q_{10}$  менее 1,352 мкг/мл и при концентрации  $\alpha$ -токоферола менее 21,03 мкг/мл.

При этом площади под ROC-кривой для коэнзима  $Q_{10}$  и  $\alpha$ -токоферола составили 0,769 и 0,737 соответственно, что характеризует «хорошее» качество диагностической модели. Следует отметить, что наибольшая диагностическая ценность отмечается для коэнзима  $Q_{10}$ , что ещё раз доказывает значимость его определения в плазме крови бесплодных пациенток с эндометриозом.

С учётом высокой диагностической ценности предложенного подхода нами создана шкала оценки степени тяжести наружного генитального эндометриоза у пациенток с бесплодием (рис. 2). Данная шкала разделена на зоны. При концентрациях коэнзима  $Q_{10}$  менее 1,057 мкг/мл и  $\alpha$ -токоферола менее 18 мкг/мл, что соответствует зоне С, верифицируются тяжёлая и средняя степени (III и IV) наружного генитального эндометриоза (тяжёлые или умеренные формы наружного генитального эндометриоза); при концентрациях коэнзима  $Q_{10}$  1,057—1,352 мкг/мл и  $\alpha$ -токоферола 18,00—21,03 мкг/мл, что соответствует зоне В, — лёгкие степени эндометриоза (I и II) (или малые формы наружного генитального

эндометриоза); при концентрациях коэнзима  $Q_{10}$  более 1,352 мкг/мл и  $\alpha$ -токоферола более 21,03 мкг/мл, что соответствует зоне А, — наружный генитальный эндометриоз исключается. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения пороговых значений концентраций  $\alpha$ -токоферола и коэнзима  $Q_{10}$  на большей выборке пациенток.

### Заключение

На основании проведенных исследований предложен дополнительный неинвазивный метод диагностики наружного генитального эндометриоза и степени его выраженности у пациенток с бесплодием. Достоверная оценка состояния системы антиоксидантной защиты возможна при одновременном определении двух маркеров, которые «работают в паре»: коэнзима  $Q_{10}$  и  $\alpha$ -токоферола. Выявлена корреляция между степенью снижения изучаемых маркеров антиоксидантной защиты и наличием/степенью тяжести эндометриоза.

Разработана прогностическая шкала оценки степени тяжести наружного генитального эндометриоза, позволяющая до оперативного вмешательства предположить наличие наружного генитального эндометриоза у пациенток, страдающих бесплодием, и решить вопрос о целесообразности проведения лапароскопии даже при проходимых маточных трубах.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2, 4—11, 14, 17—23 см. в REFERENCES)

3. Ищенко А.И., Кудрина Е.А., Станоевич И.В., Бахвалова А.А., Ромаданова Ю.А. Современные проблемы наружного генитального эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2007; 5: 67-73.
12. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Фёдорова Т.А., Лаптева Н.В. Роль генетических факторов, системы детоксикации и оксидативного стресса при эндометриозе и бесплодии (обзор литературы). *Вестник РАМН*. 2013; 8: 14-9.
13. Адамян Л.В., Бургова Е.Н., Сонова М.М., Осипова А.А., Арсланян К.Н., Поддубная О.Н. Окислительный стресс и генитальный эндометриоз. *Проблемы репродукции*. 2008; 4: 6-9.
15. Кузнецова И.В. Роль окислительного стресса и антиоксидантной защиты в репродукции человека. *Акушерство и гинекология*. 2016; 3: 116-21.
16. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. *Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты*. М.: Слово; 2006.

### REFERENCES

1. Macer M.L., Taylor H.S. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2012; 39(4): 535-49.

2. Ozkan S., Murk W., Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1127: 92-100.
3. Ishchenko A.I., Kudrina E.A., Stanoevich I.V., Bakhvalova A.A., Romadanova Yu.A. Modern problems of external genital endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007; (5): 67-73. (in Russian)
4. Fassbender A., Vodolazkaia A., Saunders P., Lebovic D., Waelkens E., De Moor B. et al. Biomarkers of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2013; 99(4): 1135-45.
5. Mehedintu C., Plotogea M.N., Ionescu S., Antonovici M. Endometriosis still a challenge. *J. Med. Life*. 2014; 7(3): 349-57.
6. Carneiro M.M., Filogonio I.D., Costa L.M., de Avila I., Ferreira M.C. Clinical prediction of deeply infiltrating endometriosis before surgery: is it feasible? A review of the literature. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 1-8. doi: 10.1155/2013/564153
7. Signorile P.G., Baldi A. New evidence in endometriosis. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2015; 60: 19-22.
8. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 49. doi: 10.1186/1477-7827-10-49.
9. Augoulea A., Mastorakos G., Lambrinoudaki I., Christodoulakos G., Creatsas G. The role of the oxidative-stress in the endometriosis-related infertility. *Gynecol. Endocrinol.* 2009; 25 (2): 75-81.
10. Carvalho L.F., Samadder A.N., Agarwal A., Fernandes L.F., Abrao M.S. Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 286 (4): 1033-40.
11. Gupta S., Goldberg J.M., Aziz N., Goldberg E., Krajcir N., Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (2): 247-57.
12. Dubinskaya E.D., Gasparov A.S., Fedorova T.A., Lapteva N.V. Role of the genetic factors, detoxication systems and oxidative stress in the pathogenesis of endometriosis and infertility (review). *Vestnik RAMN*. 2013; (8): 14-9. (in Russian)
13. Adamyan L.V., Burgova E.N., Sonova M.M., Osipova A.A., Arslanjan K.N., Poddubnaya O.N. Oxidative stress and genital endometriosis. *Problemy reproduktivnoy*. 2008; (4): 6-9. (in Russian)
14. Ngo C., Chereau C., Nicco C., Weill B., Chapron C., Batteux F. Reactive oxygen species controls endometriosis progression. *Am. J. Pathol.* 2009; 175 (1): 225-34.
15. Kuznetsova I.V. The role of oxidative stress and antioxidant defense in human reproduction. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; (3): 116-21. (in Russian)
16. Men'shchikova E.B., Lankin V.Z., Zenzov N.K. *Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants. [Oksislitel'nyy stress. Prooksidanty i antioksidanty]*. Moscow: Slovo; 2006. (in Russian)
17. Genova M.L., Lenaz G. New developments on the functions of coenzyme Q in mitochondria. *Biofactors*. 2011; 37(5): 330-54.
18. Morre D.J., Morre D.M. Non-mitochondrial coenzyme Q. *Biofactors*. 2011; 37(5): 355-60.
19. Hargreaves I.P. Coenzyme Q10 as a therapy for mitochondrial disease. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2014; 49: 105-11.
20. Kalenikova E.I., Gorodetskaya E.A., Kolokolchikova E.G. Chronic administration of coenzyme Q(10) limits postinfarct myocardial remodeling in rats. *Biochemistry (Moscow)*. 2007; 72(3): 332-8.
21. Prieto L., Quesada J.F., Cambero O., Pacheco A., Pellicer A., Codoceo R. et al. Analysis of follicular fluid and serum markers of oxidative stress in women with infertility related to endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012; 98(1): 126-30.
22. Awonuga A.O., Belotte J., Abuanzeh S., Fletcher N.M., Diamond M.P., Saed G.M. Advances in the pathogenesis of adhesion development: the role of oxidative stress. *Reprod. Sci.* 2014; 21(7): 823-36.
23. Iwabuchi T., Yoshimoto C., Shigetomi H., Kobayashi H. Oxidative stress and antioxidant defense in endometriosis and its malignant transformation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015: 848595.

Поступила 26.10.2017

Принята к печати 29.01.2018