

Семенина Г.Б. , Грицько М.І. , Дорошенко-Кравчик М.В. ,
Коритко О.О. , Фартушок Т.В. 

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Нові можливості корекції гормональних порушень і оксидативного стресу в жінок з генітальним ендометріозом

For citation: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2024;20(1):41-47. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1356

Резюме. Актуальність. Генітальний ендометріоз є однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології. Розглядаючи оксидативний стрес як патогенетичну ланку ендометріозу, ми вважаємо обґрунтованим застосування в лікуванні комбінованого препарату, який містить супероксиддисмутази, ресвератролу і цинк. **Мета роботи:** оцінити ефективність лікування генітального ендометріозу, доповненого застосуванням супероксиддисмутази, ресвератролу і цинку з урахуванням провідних патофізіологічних ланок патології. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 37 жінок репродуктивного віку з генітальним ендометріозом. Лікування жінок першої групи проводилося відповідно до настанови Guideline Development Group, GDG. 39 жінок другої групи додатково отримували препарат із вмістом супероксиддисмутази, ресвератролу і цинку. До групи контролю увійшли 30 здорових жінок. Проводили визначення показників стану процесів перекисного окиснення ліпідів за вмістом у сироватці крові пацієнток дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду та антиоксидантної системи захисту за вмістом супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази. Для моніторингу якості життя пацієнток проводили оцінку больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою. Статистична обробка одержаних даних проводилася за допомогою стандартного пакета програм StatSoft Statistica for Windows 13.0. **Результати.** Оцінка больового синдрому в пацієнток другої групи показала, що больовий синдром у жінок з першою стадією захворювання повністю зник, серед хворих з другою стадією у 8 жінок відзначалося зникнення болю, у 3 — зменшення із сильного до слабкого болю, при третій стадії у 5 жінок біль зник зовсім, у 4 — зменшився із сильного до слабкого, в однієї жінки зменшився з нестерпного болю до слабкого. Усі пацієнтки другої групи відзначали зменшення болю при статевому житті, а при першій стадії — його відсутність, підвищення працездатності ($r = -0,64$; $p < 0,01$), зниження дратівливості й нервозності в перименструальний період ($r = -0,59$; $p < 0,05$) і в цілому задоволення результатом лікування. Побічних ефектів не відзначалося в жодної пацієнтки. **Висновки.** Удосконалення лікувальної тактики генітального ендометріозу шляхом доповнення терапії супероксиддисмутазою, ресвератролом і цинком є патогенетично обґрунтованим, оскільки чинить значний позитивний вплив на систему «перекисне окиснення ліпідів — антиоксидантна система захисту» порівняно з традиційною схемою лікування. **Ключові слова:** ендометріоз; гормональні порушення; перекисне окиснення ліпідів; оксидативний стрес; супероксиддисмутаза; лікування

Вступ

Генітальний ендометріоз (ГЕ) є однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології [1, 2]. Це хронічне захворювання з прогресуючим і рецидивуючим перебігом, яке супроводжується синдромом тазового болю, порушенням репродуктивної функції і, як наслідок, порушенням соціальної та психологічної адаптації жінок [3–5].

При ГЕ головним є синдром болю, патофізіологію якого пов'язують з накопиченням великої кількості молочної кислоти, що утворюється в тканинах унаслідок анаеробного метаболізму [6]. Імовірно, й інші хімічні агенти, наприклад брадікінін і протеолітичні ферменти, формуються в тканинах при пошкодженні клітин і разом з молочною кислотою стимулюють больові нервові закінчення [7]. Пошкодження клітини може бути інду-

 © 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Семенина Галина Богданівна, доктор медичних наук, професор, кафедра акушерства і гінекології, медичний факультет № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: halynasemenyna@gmail.com

For correspondence: Halyna Semenyna, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical faculty № 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: halynasemenyna@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

коване вільними радикалами [8]. Вільні радикали мають один неспарений електрон на зовнішній орбіті. Енергія, створена цією нестабільною конфігурацією, вивільняється через реакцію із сусідніми молекулами білків, ліпідів, вуглеводів, нуклеїнових кислот, багато з яких є ключовими компонентами мембран клітин і ядер. Більше того, вільні радикали запускають автокаталітичні реакції. Молекули, з якими вони реагують, самоконвертуються у вільні радикали, продовжуючи процес пошкодження.

Сучасні уявлення про етіологію ГЕ неоднозначні, інколи суперечливі настільки, що ендометріоз трактується як «хвороба теорій», «нова хвороба цивілізації» [9]. Істинні механізми, які регулюють процеси імплантації і розвитку ендометріюїдних гетеротопій, складні, маловідомі й потребують подальших досліджень [10]. Існуючі уявлення про захворювання все ще не є достатньою підставою для обґрунтування терапевтичної тактики. Слід зауважити, що уточнення, поглиблення і конкретизація механізмів розвитку ГЕ і шляхів корекції ускладнень є вкрай необхідними, і будь-які спроби вирішення проблеми є у край цінними.

У терапії ГЕ досягнуті значні успіхи, особливо у зв'язку із застосуванням сучасних гормональних препаратів для профілактики рецидивів і при неможливості під час операції виконати радикальне видалення вогнищ при поширеному ендометріозі [11, 12]. Комбінована терапія з використанням гормональних препаратів є виправданою також при лікуванні безпліддя і больового синдрому при ГЕ [13]. Проте питання лікування хворих на ендометріоз залежно від віку, індивідуальних особливостей, локалізації вогнищ, клініки захворювання, оцінки хворими якості життя ще далекі від вирішення [14].

З огляду на відомі на сьогодні ланки патогенезу ГЕ ми вважаємо обґрунтованим застосування в лікуванні патології комбінованого препарату, який містить ресвератрол, цинк і фермент супероксиддисмутази (СОД) [15, 16]. Ресвератрол має значну протизапальну, антиоксидантну, антиапоптичну, антиангіогенну дію, а також має імуномодулюючі властивості [17], чинить антипроліферативну дію [18], що зменшує ріст ендометріюїдних розростань. Цинк бере участь у синтезі прогестерону, різних анаболічних гормонів в організмі, у тому числі інсуліну, тестостерону і гормону росту, сприяє нормалізації роботи імунної системи [19], що вкрай необхідно при ендометріозі всіх локалізацій.

Мета роботи: оцінити ефективність лікування генітального ендометріозу, доповненого застосуванням супероксиддисмутази, ресвератролу і цинку з урахуванням провідних патофізіологічних ланок патології.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 76 жінок репродуктивного віку з діагнозом ГЕ, лікування яких здійснювалось відповідно до міжнародних настанов Європейського товариства з репродукції людини та ембріології (ESHRE, 2022) [20].

Шляхом рандомізації пацієнтки поділялись на групи: I (традиційне лікування) — 37 жінок і II — 39 жінок, лікування яких доповнене препаратом з вмістом супероксиддисмутази 200 мг/6000 МО, ресвератролу 250 мг і цинку 20 мг. До групи контролю увійшли 30 здорових жінок.

Для досягнення мети проводили визначення показників стану процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи захисту (АОСЗ). Стан процесів ПОЛ оцінювали за вмістом у сироватці крові дієнових кон'югатів (ДК) (гідроперекисів) за методом В.Б. Гаврилова, М.Й. Мишкорудної, а малонового діальдегіду (МДА), одного з кінцевих метаболітів — за методом Р.А. Тімірбулатова, Е.І. Селезньова. Характеристику АОСЗ проводили за визначенням активності її ферментів. Активність супероксиддисмутази визначали за методом В.А. Костюк, А.І. Потаповича, Х.В. Ковальової. Активність глутатіонпероксидази (ГП) визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 412 нм за методом В.М. Моїна.

Для моніторингу якості життя пацієнток проводили оцінку больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (Visual Analogue Scale, VAS) [21]. Біль від 0 до 2 балів оцінювали як слабкий, від 2 до 4 — помірний, від 6 до 8 — сильний, від 8 до 10 балів — нестерпний.

Статистична обробка одержаних даних проводилася за допомогою стандартного пакета програм StatSoft Statistica for Windows 13.0.

Робота виконана в рамках НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Удосконалення моніторингу акушерської допомоги при ідіопатичному невиношуванні вагітності», номер держреєстрації 0117U001080.

Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток з отриманням інформованої згоди й дотриманням конфіденційності особистих і медичних даних.

Результати

Для з'ясування ролі мембранодеструктивних процесів у патогенезі ГЕ вивчали стан процесів ПОЛ і АОСЗ у жінок із цією патологією.

Первинними продуктами ПОЛ є ДК, що свідчить про інтенсифікацію всіх його ланок (табл. 1). Порівняно зі здоровими жінками вміст ДК збільшується з наростанням стадії ГЕ: при I — у 1,6 раза ($p < 0,05$), при II — у 1,9 раза ($p < 0,05$) і при III — у 2,4 раза ($p < 0,05$). Встановлено наявність високого кореляційного зв'язку між тяжкістю ГЕ і вмістом ДК ($r = 0,73$; $p < 0,01$). При дослідженні ДК через 30 днів після проведеного лікування ГЕ ми виявили незначне зменшення первинних продуктів ПОЛ, а саме: при I стадії показники становлять $3,584 \pm 0,168$ мкмоль/л ($p > 0,05$), що порівняно зі здоровими жінками збільшено в 1,4 раза ($p < 0,01$), при II — $3,851 \pm 0,205$ мкмоль/л ($p < 0,05$), залишаючись збільшеними у 1,5 раза ($p < 0,001$) і при III — $4,738 \pm 0,466$ мкмоль/л ($p < 0,05$), будучи збільшеними у 1,9 раза ($p < 0,001$).

Подібна закономірність спостерігається при визначенні вмісту МДА. Визначивши вміст МДА в жінок з ГЕ при надходженні в стаціонар, виявили, що при I стадії захворювання його рівень зростає в 1,3 раза ($p > 0,05$), при II — в 1,7 раза ($p < 0,001$), при III — майже вдвічі ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими жінками. Знайдено кореляцію між вмістом вторинних продуктів ПОЛ і стадією ГЕ ($r = 0,71$; $p < 0,05$).

Жінки I групи на лікування ГЕ відреагували незначним зменшенням МДА: при I стадії показники становили $127,88 \pm 6,46$ мкмоль/л, при II — $145,74 \pm 4,65$ мкмоль/л, при III — $151,50 \pm 12,68$ мкмоль/л, вірогідно зменшившись в 1,3; 1,4 і 1,3 раза відповідно ($p < 0,05$). Дані про вміст продуктів ПОЛ наведені в табл. 1.

Аналізуючи проведені дослідження, слід відзначити значну інтенсифікацію процесів ПОЛ при ГЕ, яка корелює зі стадією захворювання, і в процесі проведеного традиційного лікування спостерігалось лише незначне зменшення продуктів вільнорадикального окиснення.

Регуляція вільнорадикального окиснення в клітині забезпечується системою антиоксидантного захисту, яка включає декілька ферментів, що пригнічують утворення вільних радикалів чи інактивацію продуктів ПОЛ. Перш за все це фермент СОД, яка є каталізатором реакції диспропорціонування вільних радикалів. Проведені дослідження показали, що цей фермент реагує двояко за наявності ГЕ: при I та II стадіях активність його дещо зростає ($r = 0,53$; $p < 0,05$), а при III — різко зменшується ($r = -0,58$; $p < 0,001$) (табл. 2). А саме: при I стадії активність СОД зростає в 1,2 раза ($p < 0,05$)

і становить $279,85 \pm 15,77$ од.акт/(мл • хв) ($p < 0,05$), при II — теж в 1,2 раза ($288,38 \pm 17,00$ од.акт/(мл • хв); $p < 0,05$), а при III — зменшується в 1,4 раза, що становить $162,43 \pm 22,64$ од.акт/(мл • хв) ($p < 0,05$) проти $231,7 \pm 15,06$ од.акт/(мл • хв) за відсутності патології.

Роблячи аналіз після лікування ГЕ впродовж 30 днів, у жінок I групи виявили зміни активності СОД у бік наближення до фізіологічного рівня при I стадії, що становить $225,11 \pm 18,56$ од.акт/(мл • хв) ($p > 0,05$; $p < 0,05$), при II стадії дещо зростає — $230,54 \pm 11,12$ од.акт/(мл • хв); ($p > 0,05$; $p < 0,05$), при III залишається менше за норму в 1,1 раза ($p > 0,05$) і становить $211,33 \pm 9,36$ од.акт/(мл • хв) ($p < 0,05$).

Прослідковуючи далі біохімію антиоксидантного захисту, слід відзначити фермент ГП, яка розкладає перекис водню за рахунок одночасного окиснення відновленого глутатіону. При дослідженні ГП нами виявлена одностороння залежність: зі збільшенням стадії ГЕ активність глутатіонові протиперекисної системи вірогідно зменшується. Становлячи в здорових жінок $4,87 \pm 0,854$ од.акт/(мл • хв), при I стадії активність ГП — $3,50 \pm 0,183$ од.акт/(мл • хв) ($r = -0,35$; $p < 0,05$), при II — $2,56 \pm 0,57$ од.акт/(мл • хв) ($r = -0,48$; $p < 0,05$),

Таблиця 1. Вміст продуктів ПОЛ у крові жінок контрольної та I груп, мкмоль/л ($M \pm m$)

Групи жінок	До лікування		Після лікування	
	ДК	МДА	ДК	МДА
Контрольна група (n = 30)	$2,517 \pm 0,363$	$101,70 \pm 12,23$	—	—
I стадія ГЕ (n = 17)	$4,106 \pm 0,246$	$131,01 \pm 12,87$	$3,587 \pm 0,168$	$127,88 \pm 6,46$
	$p < 0,001^*$	$p > 0,05^{**}$	$p < 0,01^*$ $p > 0,05^{**}$	$p > 0,05^*$ $p > 0,05^{**}$
II стадія ГЕ (n = 10)	$4,750 \pm 0,310$	$175,43 \pm 14,18$	$3,851 \pm 0,205$	$145,74 \pm 4,65$
	$p < 0,001^*$ $p < 0,1^{***}$	$p < 0,001^*$ $p < 0,05^{***}$	$p < 0,001^*$ $p < 0,05^{**}$ $p > 0,05^{***}$	$p > 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$ $p < 0,05^{***}$
III стадія ГЕ (n = 10)	$6,116 \pm 0,500$	$199,18 \pm 18,12$	$4,738 \pm 0,466$	$151,50 \pm 12,68$
	$p < 0,001^*$ $p < 0,05^{****}$	$p < 0,001^*$ $p < 0,1^{****}$	$p < 0,001^*$ $p < 0,05^{**}$ $p < 0,05^{****}$	$p < 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$ $p > 0,05^{****}$

Примітки: * — вірогідність різниці показників порівняно зі здоровими жінками; ** — вірогідність різниці показників до і після лікування; *** — вірогідність різниці показників порівняно з I стадією ГЕ; **** — вірогідність різниці показників порівняно з II стадією ГЕ.

Таблиця 2. Активність ферментів АОСЗ в організмі жінок контрольної та I груп, од.акт/(мл•хв) ($M \pm m$)

Групи жінок	До лікування		Після лікування	
	СОД	ГП	СОД	ГП
Контрольна група (n = 30)	$231,70 \pm 15,06$	$4,870 \pm 0,854$	—	—
I стадія ГЕ (n = 17)	$279,85 \pm 15,77$	$3,500 \pm 0,183$	$225,11 \pm 18,56$	$3,990 \pm 0,173$
	$p < 0,05^*$	$p < 0,05^*$	$p > 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$	$p > 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$
II стадія ГЕ (n = 10)	$288,38 \pm 17,00$	$2,56 \pm 0,57$	$239,54 \pm 11,12$	$3,220 \pm 0,107$
	$p < 0,05^*$ $p < 0,05^{***}$	$p < 0,05^*$ $p < 0,05^{***}$	$p < 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$ $p > 0,05^{***}$	$p < 0,05^*$ $p > 0,05^{**}$ $p < 0,0001^{***}$
III стадія ГЕ (n = 10)	$162,43 \pm 22,64$	$1,66 \pm 0,270$	$211,33 \pm 9,36$	$2,85 \pm 0,56$
	$p < 0,05^*$ $p < 0,0001^{****}$	$p < 0,05^*$ $p < 0,05^{****}$	$p > 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$ $p < 0,05^{***}$	$p < 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$ $p > 0,05^{****}$

Примітки: * — вірогідність різниці показників порівняно зі здоровими жінками; ** — вірогідність різниці показників до і після лікування; *** — вірогідність різниці показників порівняно з I стадією ГЕ; **** — вірогідність різниці показників порівняно з II стадією ГЕ.

при III — $1,66 \pm 0,27$ од.акт/(мл • хв) ($r = -0,45$; $p < 0,05$), що відповідно в 1,4; 1,9 і 2,9 рази менше, ніж у жінок контрольної групи. При такому ж дослідженні після лікування ГЕ відзначається несуттєве підвищення активності ГП, яка попри все залишалась меншою, ніж у здорових жінок, а саме: при I стадії — в 1,2 рази ($p > 0,05$; $p < 0,05$), при II — в 1,5 рази ($p < 0,05$; $p > 0,05$), при III — в 1,7 рази ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

Вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ у крові жінок контрольної та II груп, які отримували доповнене антиоксидантами і цинком лікування, наведений в табл. 3.

Будучи в 1,6 рази підвищеним порівняно зі здоровими жінками, вміст ДК при I стадії захворювання після тридцятиденного лікування комплексним препаратом зменшується в 1,4 рази ($p < 0,05$) і залишається всього на $0,492$ мкмоль/л ($p > 0,05$) вище від норми. При II і III стадіях теж відзначається позитивний вплив лікування на рівень вмісту первинних продуктів ПОЛ: ДК зменшуються в 1,5 і 1,6 рази, становлячи відповідно $3,186 \pm 0,186$ мкмоль/л і $3,699 \pm 0,252$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Якщо ці показники порівняти з аналогічними у жінок контрольної групи, ми зауважимо, що при II стадії ГЕ вміст ДК збільшений в 1,3 рази ($p > 0,05$), при III — в 1,5 рази ($p < 0,01$).

Так само позитивний ефект від застосування комплексної терапії ми бачимо при визначенні МДА. При ГЕ всіх стадій вміст МДА прогресивно зменшується: при

I — в 1,3 рази ($p < 0,001$), при II — в 1,7 рази ($p < 0,001$), при III — в 1,3 рази ($p < 0,05$). Щодо контрольної групи вміст МДА при I стадії ГЕ майже сягає норми ($p > 0,05$), при II — збільшений усього в 1,03 рази ($p > 0,05$), а при III — залишається вище від фізіологічного рівня в 1,5 рази ($p < 0,001$).

Процеси вільнорадикального окиснення в клітині регулюються за допомогою антиоксидантної системи захисту, при порушенні певних співвідношень між якими, власне, і виникає синдром оксидативного стресу. Активність ферментів АОСЗ у крові жінок контрольної та II груп ($M \pm m$) наведена в табл. 4.

Найактивніше спричиняє диспропорцію вільних радикалів фермент СОД. Так, при I стадії ГЕ після лікування СОД повертається до норми ($p < 0,05$). II стадія ГЕ характеризується зменшенням СОД в 1,1 рази ($p < 0,05$) і залишається вище від норми теж в 1,1 ($p > 0,05$) рази. Для III стадії ГЕ характерно підвищення СОД в 1,6 рази ($p < 0,001$), оскільки при III стадії захворювання ця ланка ферментативної системи виснажується і початковий рівень (до лікування) є в 1,4 рази ($p < 0,05$) меншим за рівень здорових жінок.

Наступним ферментом, який бере участь в біохімії вільнорадикального окиснення, є ГП. Плутатіон є головною проміжною ланкою в антирадикальному ланцюгу системи інгібування ПОЛ, що включає ГП. Після комплексного лікування ГЕ ми визначали вміст ГП на трид-

Таблиця 3. Вміст продуктів ПОЛ у крові жінок контрольної та II груп, мкмоль/л ($M \pm m$)

Групи жінок	До лікування		Після лікування	
	ДК	МДА	ДК	МДА
Контрольна група (n = 30)	$2,517 \pm 0,363$	$101,70 \pm 1,22$	—	—
I стадія ГЕ (n = 18)	$4,058 \pm 0,055$	$131,27 \pm 6,03$	$3,009 \pm 0,128$	$102,50 \pm 4,43$
	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	$p > 0,05^*$ $p < 0,01^{**}$	$p > 0,05^*$ $p < 0,001^{**}$
II стадія ГЕ (n = 11)	$4,727 \pm 0,350$	$175,63 \pm 5,25$	$3,186 \pm 0,186$	$104,80 \pm 2,29$
	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	$p > 0,05^*$ $p < 0,001^{**}$	$p > 0,05^*$ $p < 0,001$
III стадія ГЕ (n = 10)	$6,045 \pm 0,540$	$200,02 \pm 19,00$	$3,699 \pm 0,252$	$150,88 \pm 9,16$
	$p < 0,001^*$	$p < 0,001^*$	$p < 0,01^*$ $p < 0,001^{**}$	$p < 0,001^*$ $p < 0,05^{**}$

Примітки: * — вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою; ** — вірогідність різниці показників до і після лікування.

Таблиця 4. Активність ферментів АОСЗ у крові жінок контрольної і II груп, од.акт/(мл•хв) ($M \pm m$)

Групи жінок	До лікування		Після лікування	
	СОД	ГП	СОД	ГП
Контрольна група (n = 30)	$231,70 \pm 10,56$	$4,870 \pm 0,548$	—	—
I стадія ГЕ (n = 18)	$280,40 \pm 15,46$	$3,550 \pm 0,173$	$230,20 \pm 16,78$	$4,820 \pm 0,269$
	$p < 0,01^*$	$p < 0,05^*$	$p > 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$	$p > 0,05^*$ $p < 0,001^{**}$
II стадія ГЕ (n = 11)	$289,65 \pm 13,70$	$2,41 \pm 0,588$	$261,05 \pm 5,30$	$3,63 \pm 0,138$
	$p < 0,01^*$	$p < 0,01^*$	$p > 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$	$p < 0,05^*$ $p < 0,05^{**}$
III стадія ГЕ (n = 10)	$166,14 \pm 10,64$	$1,68 \pm 0,479$	$235,90 \pm 8,34$	$3,20 \pm 0,140$
	$p < 0,01^*$	$p < 0,001^*$	$p > 0,05^*$ $p < 0,001^{**}$	$p < 0,001^*$ $p < 0,001^{**}$

Примітки: * — вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою; ** — вірогідність різниці показників до і після лікування.

Таблиця 5. Стан системи ПОЛ/АОСЗ після лікування в жінок I і II груп, од.акт/(мл•хв) (М ± m)

Стадія ГЕ	Група	ДК, мкмоль/л	МДА, мкмоль/л	СОД, од.акт/(мл•хв)	ГП, од.акт/(мл•хв)
I	I (n = 17)	3,587 ± 0,168	127,88 ± 6,46	225,11 ± 18,56	3,99 ± 0,173
	II (n = 10)	3,009 ± 0,128 p < 0,01	102,50 ± 4,43 p < 0,01	230,20 ± 16,78 p > 0,05	4,820 ± 0,269 p < 0,01
II	I (n = 18)	3,851 ± 0,205	145,74 ± 4,65	239,54 ± 11,12	3,220 ± 0,107
	II (n = 11)	3,186 ± 0,186 p < 0,05	104,80 ± 2,29 p < 0,001	261,05 ± 5,30 p < 0,05	3,630 ± 0,138 p < 0,05
III	I (n = 10)	4,738 ± 0,466	151,50 ± 12,68	211,337 ± 9,360	2,85 ± 0,560
	II (n = 10)	3,699 ± 0,252 p < 0,05	150,88 ± 9,16 p > 0,05	235,90 ± 8,34 p < 0,05	3,20 ± 0,140 p > 0,05

Примітка: p — вірогідність різниці показників порівняно з I групою.

п'ять добу. Слід відзначити, що ферментативна активність ГП зростає відповідно до стадії ГЕ, досягаючи при I стадії майже фізіологічного рівня — $4,82 \pm 0,269$ од.акт/(мл • хв) (p < 0,05). При II стадії захворювання ГП зростає в 1,5 раза (p < 0,05) порівняно з вихідним рівнем, а по відношенню до здорових жінок є меншою всього у 1,3 раза (p < 0,05). Дещо гірше реагує глутатіонова протиперекисна система на лікування жінок з III стадією ГЕ. Цій стадії притаманне зростання активності ГП в 1,9 раза (p < 0,001), але показник відносно жінок контрольної групи зменшений в 1,5 раза (p < 0,001). Це свідчить про недостатню активність компенсаторних механізмів організму жінки при III стадії ГЕ.

Провівши порівняння ефективності лікування ГЕ, слід підкреслити більш значне зменшення вмісту токсичних продуктів ПОЛ, на нейтралізацію яких потрібна менша активність ферментів АОСЗ (табл. 5).

Обговорення

Спробу розглянути роль оксидативного стресу в патології ГЕ зробили Е.Н. Ruder і співавт. [8]. Отримані нами результати досліджень свідчать, що ГЕ характеризується інтенсифікацією вільнорадикального окиснення з накопиченням високотоксичних його продуктів, а подекуди — підвищенням активності ферментативної антиоксидантної системи. Причому від рівня активності цих процесів залежить стадія тяжкості ГЕ. Слід відзначити той факт, що при вичерпуванні компенсаторних можливостей АОСЗ і наявності великої кількості токсичних продуктів ПОЛ спостерігалось зростання стадії тяжкості захворювання, погіршення соматичного стану жінки. На підставі отриманих даних можна стверджувати, що важливим патогенетичним чинником ГЕ є занадто активна реалізація процесів вільнорадикального окиснення разом з виснаженням системи антиоксидантного захисту, що визначає клінічний перебіг захворювання.

У зв'язку з тим, що сутність ГЕ є недостатньо з'ясованою, схеми лікування лікарськими препаратами, які застосовуються, не забезпечують тривалого ефекту. Тому головною невирішеною проблемою є рецидиви захворювання і значне медикаментозне навантаження на інші органи й системи з погіршенням їх функцій [10, 13]. Спроби ефективного використання нутрієнтів у лікуванні ГЕ робили А. Bahrami et al. [22], Е. Huijs et al. [23]. Окремо застосування цинку в лікуванні ГЕ розглядали Т. Onuma et al. [19], Е. Messalli et al. [24], А. Marcowska

et al. [25]. Однак комплексний препарат, який містить СОД, ресвератрол і цинк, нами застосований уперше.

Отримані результати свідчать про значний позитивний вплив лікування, доповненого антиоксидантами і цинком, на перебіг ГЕ. Майже досягаючи при першій стадії захворювання за всіма показниками рівня здорових жінок, вільнорадикальне окиснення не стримується повністю системою ферментативного антиоксидантного захисту при другій і третій стадіях ГЕ. Але надлишок вільних радикалів, який виникає при неспроможності АОСЗ в організмі жінок, крім цитотоксичної дії, ще надмірно атакуватиме арахідонову кислоту, з якої походять простагліцилі і NO, вносячи тим самим дисбаланс у систему ендогенних простагландинів з усіма патофізіологічними змінами, що випливають із цього [26].

Перекичний вільний радикал нестабільний і може парадоксально діяти як сильний окиснювач чи як сильний відновлювач. Звичайно, він не встигає виконати жодної цієї функції, оскільки під впливом дисмутази перетворюється в перекис водню [27]. Перекис водню може стимулювати біосинтез NO в ендотелії [18] і, хоча не є вільним радикалом, у надлишку може бути токсичним окиснювачем, чому протидіє гранулоцитарна каталаза чи тканинна глутатіонова пероксидаза. Якщо H_2O_2 «втече з-під ножа» каталази і пероксидази, він може вступати в реакцію з O_2 , утворюючи гідроксильовий вільний радикал. Цей останній радикал, який має найкоротше життя, одночасно є найсильнішим окиснювачем, необхідним для утворення простагландину J_2 (PGJ_2), оскільки ініціює пероксидацію арахідонової кислоти. Тому синтез PGJ_2 , що є потужним ініціатором больового синдрому при ГЕ, не був би можливим без участі вільних радикалів [28].

Тридцятиденне застосування жінкам з ГЕ препарату з умістом антиоксиданта СОД, ресвератролу і цинку чинить значний позитивний вплив на процеси ПОЛ і активність ферментів АОСЗ порівняно з традиційними схемами лікування.

Важливою складовою ефективності лікування є оцінка якості життя пацієнток з ГЕ. Оцінка больового синдрому в пацієнток з ГЕ показала, що в результаті застосування комплексного лікування больовий синдром у жінок з першою стадією захворювання зник зовсім (у 100 % позитивний ефект), при другій стадії — у восьми жінок біль зник, у трьох зменшився із сильного до слабкого, при третій стадії у п'яти жінок біль зник зовсім, у чотирьох — зменшився з сильного до слабкого, в одні-

її жінки зменшився з нестерпного болю до слабкого. Нами виявлена корелятивна залежність між проведенням лікуванням і виявленням больового синдрому в пацієнток другої групи: $r = -0,78$ ($p < 0,001$), що свідчить про доцільність його застосування в пацієнток з ГЕ. Крім того, усі пацієнтки другої групи відзначали зменшення болю при статевому житті, а при першій стадії ГЕ — відсутність болю, підвищення працездатності ($r = 0,64$, $p < 0,01$), зниження дратівливості й нервозності в перименструальний період ($r = -0,59$; $p < 0,05$) і в цілому задоволення результатом лікування. Побічних ефектів не спостерігалось в жодної пацієнтки.

Висновки

У пацієнток з генітальним ендометріозом встановлено порушення рівноваги в системі «перекисне окиснення ліпідів — антиоксидантна система захисту». Проведені дослідження свідчать, що генітальний ендометріоз характеризується інтенсифікацією вільнорадикального окиснення з накопиченням високотоксичних його продуктів і підвищенням активності ферментативної антиоксидантної системи. Від рівня активності цих процесів залежить стадія генітального ендометріозу ($r = 0,83$).

Удосконалення лікувальної тактики генітального ендометріозу шляхом доповнення терапії супероксиддисмутазою, ресвератролом і цинком є патогенетично обґрунтованим, оскільки чинить значний позитивний вплив на систему «перекисне окиснення ліпідів — антиоксидантна система захисту» порівняно з традиційними схемами лікування.

Поліпшення якості життя пацієнток, відсутність побічних ефектів, задоволення результатом лікування дозволяє рекомендувати комплексну терапію в менеджменті генітального ендометріозу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дослідження виконане в рамках НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Удосконалення моніторингу акушерської допомоги при ідіопатичному невиношуванні вагітності», номер держреєстрації 0117U001080.

Внесок авторів. Семенина Г.Б. — концепція і дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, остаточне затвердження статті; Грицько М.І. — збір даних, редагування статті, остаточне затвердження статті; Дорошенко-Кравчик М.В., Коритко О.О. — збір даних, остаточне затвердження статті; Фартушок Т.В. — аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті.

References

1. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022 Nov 14;379:e070750. doi: 10.1136/bmj-2022-070750.
2. de Dominique Z, Bruno B, Charles C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2020;376:730-8. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60490-4.

3. Arafah M, Rashid S, Akhtar M. Endometriosis: A Comprehensive Review. *Adv Anat Pathol*. 2021 Jan;28(1):30-43. doi: 10.1097/PAP.0000000000000288.
4. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017 Mar;6(1):34-41. doi: 10.1007/s13669-017-0187-1.
5. Lee CE, Yong PJ, Williams C, Allaire C. Factors Associated with Severity of Irritable Bowel Syndrome Symptoms in Patients with Endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 Feb;40(2):158-164. doi: 10.1016/j.jogc.2017.06.025.
6. Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci*. 2020 Oct 6;14:590823. doi: 10.3389/fncel.2020.590823.
7. Semenyna HB, Korytko OO. Effectiveness of vitex agnus castus extract in the treatment of primary dysmenorrhea. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnāl*. 2022;18(1):17-21. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1141.
8. Ruder EH, Hartman TJ, Goldman MB. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009 Jun;21(3):219-22. doi: 10.1097/gco.0b013e32832924ba.
9. Bazot M, Thomassin I, Hourani R, Cortez A, Darai E. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Aug;24(2):180-5. doi: 10.1002/uog.1108.
10. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril*. 2009 Jan;91(1):32-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.020.
11. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD001398. doi: 10.1002/14651858.CD001398.pub2.
12. Santulli P, Marcellin L, Tosti C, et al. MAP kinases and the inflammatory signaling cascade as targets for the treatment of endometriosis? *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(11):1465-83. doi: 10.1517/14728222.2015.1090974.
13. Zakhari A, Edwards D, Ryu M, Matelski JJ, Bougie O, Murji A. Dienogest and the Risk of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Nov-Dec;27(7):1503-1510. doi: 10.1016/j.jmig.2020.05.007.
14. Laufer MR. Current approaches to optimizing the treatment of endometriosis in adolescents. *Gynecol Obstet Invest*. 2008;66 Suppl 1:19-27. doi: 10.1159/000148027.
15. Liu M, Sun X, Chen B, Dai R, Xi Z, Xu H. Insights into Manganese Superoxide Dismutase and Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 14;23(24):15893. doi: 10.3390/ijms232415893.
16. Rosa AC, Corsi D, Cavi N, Bruni N, Dosio F. Superoxide Dismutase Administration: A Review of Proposed Human Uses. *Molecules*. 2021 Mar 25;26(7):1844. doi: 10.3390/molecules26071844.
17. Kolahdouz Mohammadi R, Arablou T. Resveratrol and endometriosis: In vitro and animal studies and underlying mechanisms (Review). *Biomed Pharmacother*. 2017 Jul;91:220-228. doi: 10.1016/j.biopha.2017.04.078.
18. Becker CM, D'Amato RJ. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis. *Microvasc Res*. 2007 Sep-Nov;74(2-3):121-30. doi: 10.1016/j.mvr.2007.04.008.
19. Onuma T, Mizutani T, Fujita Y, et al. Zinc deficiency is associated with the development of ovarian endometrial cysts. *Am J Cancer Res*. 2023 Mar 15;13(3):1049-1066.

20. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009. doi: 10.1093/hropen/hoac009.
21. Droz J, Howard FM. Use of the Short-Form McGill Pain Questionnaire as a diagnostic tool in women with chronic pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011 Mar-Apr;18(2):211-7. doi: 10.1016/j.jmig.2010.12.009.
22. Bahrami A, Ayen E, Razi M, Behfar M. Effects of atorvastatin and resveratrol against the experimental endometriosis; evidens for glucose and monocarboxylate transporters, neoangiogenesis. *Life Sciences*. 2021;272(1):119-230. doi:10.1016/j.lfs.2021.119230.
23. Huijs E, Nap A. The effects of nutrients on symptoms in women with endometriosis: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2020 Aug;41(2):317-328. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.014.
24. Messalli EM, Schettino MT, Mainini G, et al. The possible role of zinc in the etiopathogenesis of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(5):541-6.
25. Markowska A, Antoszczak M, Markowska J, Huczyński A. The Role of Selected Dietary Factors in the Development and Course of Endometriosis. *Nutrients*. 2023 Jun 16;15(12):2773. doi: 10.3390/nu15122773.
26. Umezawa M, Saito Y, Tanaka-Hattori N, Takeda K, Ihara T, Sugamata M. Expression profile of extracellular matrix and adhesion molecules in the development of endometriosis in a mouse model. *Reprod Sci*. 2012 Dec;19(12):1365-72. doi: 10.1177/1933719112450340.
27. Wang Y, Branicky R, Noë A, Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *J Cell Biol*. 2018 Jun 4;217(6):1915-1928. doi: 10.1083/jcb.201708007.
28. Witz CA. Cell adhesion molecules and endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2003 May;21(2):173-82. doi: 10.1055/s-2003-41324.

Отримано/Received 24.10.2023

Рецензовано/Revised 03.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 11.01.2024 ■

Information about authors

Halyna Semenyna, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical faculty No.1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: halynasemenyna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2247-6731>

Marta Hrytsko, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: marta077@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-4031-2194>

Marta Doroshenko-Kravchuk, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical faculty No.1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: doroshenko.marta@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1570-492X>

Olexandr Korytko, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical faculty No.1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: Oles.korytko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3510-469X>

Tetiana Fartushok, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical faculty No.1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: fartushok1@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6571-0108>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The research was carried out within the framework of the Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi "Improving the monitoring of obstetric care in idiopathic miscarriage" state registration number: 0117U001080.

Authors' contribution. Semenyna H.B. — study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, writing of the article, final approval of the article; Hrytsko M.I. — data collection, article editing, final approval of the article; Doroshenko-Kravchuk M.V., Korytko O.O. — data collection, final approval of the article; Fartushok T.V. — analysis and interpretation of data, final approval of the article.

H.B. Semenyna, M.I. Hrytsko, M.V. Doroshenko-Kravchuk, O.O. Korytko, T.V. Fartushok
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

New opportunities for correction of hormonal disorders and oxidative stress in women with genital endometriosis

Abstract. Background. Genital endometriosis is one of the most urgent problems of modern gynecology. Considering oxidative stress as a pathogenetic link of endometriosis, we believe it reasonable to use a combined drug containing superoxide dismutase, resveratrol, and zinc. The purpose of the work was to evaluate the effectiveness of the treatment for genital endometriosis supplemented with the use of superoxide dismutase, resveratrol, and zinc, taking into account the leading pathophysiological links of the pathology. **Materials and methods.** Thirty-seven women of reproductive age with genital endometriosis were under observation. Treatment in the first group was carried out in accordance with the Guideline Development Group recommendations. Thirty-nine women of the second group additionally received a drug containing superoxide dismutase, resveratrol, and zinc. The control group included 30 healthy women. The state of lipid peroxidation processes was assessed by the level of diene conjugates and malondialdehyde in the blood serum and the antioxidant defense system by the content of superoxide dismutase and glutathione peroxidase. To monitor the patients' quality of life, pain syndrome was studied using the Visual Analogue Scale. Statistical processing of the obtained data was carried out by means

of the standard StatSoft Statistica for Windows 13.0 program package. **Results.** The assessment of the pain syndrome in the second group showed that it completely disappeared in women with the first stage of the disease. Among patients with the second stage, pain disappeared in 8 cases, 3 patients had a decrease from severe to mild pain. At the third stage, pain disappeared completely in 5 women, in 4 cases, it decreased from severe to mild, and in one woman, the pain decreased from unbearable to mild. All patients of the second group noted a decrease in pain during intercourse, and in the first stage — its absence, an increase in work capacity ($r = 0.64$, $p < 0.01$), a decrease in irritability and anxiety in the perimenstrual period ($r = -0.59$, $p < 0.05$) and overall satisfaction with the treatment result. Side effects were not noted in any of the patients. **Conclusions.** Improving treatment for genital endometriosis by supplementing therapy with superoxide dismutase, resveratrol, and zinc is pathogenetically justified, as it has a significant positive effect on the lipid peroxidation and antioxidant defense system, compared to the traditional treatment regimen.

Keywords: endometriosis; hormonal disorders; lipid peroxidation; oxidative stress; superoxide dismutase; treatment