

Статья поступила в редакцию 7.04.2022 г.

Киселева Е.А., Махмутходжаев А.Ш., Михеенко Г.А.
Сибирский Государственный медицинский университет,
г. Томск, Россия

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У ПАЦИЕНТОК С КРАУРОЗОМ ВУЛЬВЫ

Цель исследования – изучение в динамике отдельных маркеров оксидативного стресса у пациенток с краурозом вульвы, получающих лечение различными методами.

Материалы и методы. Включенные в исследование женщины были разделены на 3 группы. В первой группе лечение состояло из фотодинамической терапии (ФДТ) и приема антиоксиданта Этилметилгидроксипиридина сукцината в течение одного месяца. Во второй группе пациентки получали только фотодинамическую терапию. В третьей группе пациенткам проводился курс лазеротерапии на область промежности. Всем участникам исследования проводилось определение малондиальдегида (МДА), 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OHdG) и супероксиддесмутазы (СОД) в сыворотке крови до лечения, сразу по завершении терапии и через месяц после нее.

Результаты. Было выявлено, что женщины с краурозом вульвы имеют высокие уровни МДА и 8-OHdG на фоне снижения концентрации СОД в сыворотке крови. Уровни маркеров окислительного стресса демонстрировали ожидаемое усиление процессов окислительного повреждения клеток непосредственно после применения ФДТ. Через месяц после лечения методом ФДТ можно было наблюдать, что интенсивность оксидативных процессов вернулась к исходному уровню. В случае приема антиоксиданта в течение месяца после ФДТ уровни маркеров оксидативного повреждения клеток были ниже исходных в 2-4 раза, уровень эндогенного антиоксиданта СОД повысился и достиг нормальных значений. Сразу после физиолечения лазером уровни МДА и 8-OHdG снижались, а концентрация СОД повышалась, тем не менее, данные параметры не достигали нормальных значений и через месяц определялись на своих исходных уровнях.

Заключение. Уровни МДА, 8-OHdG и СОД демонстрируют наличие оксидативного стресса у пациенток с краурозом вульвы. При этом метод лечения крауроза способен оказывать влияние на состояние прооксидантной и антиоксидантной систем организма данной категории больных.

Ключевые слова: крауроз вульвы; склероатрофический лихен вульвы; фотодинамическая терапия; лазеротерапия; окислительный стресс

Kiseleva E.A., Makhmutkhodjaev A.Sh., Mikheenko G.A.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH VULVAR KRAUROSIS

The aim of the research – research was to study the dynamics of some oxidative stress markers in patients with vulvar kraurosis receiving various treatment.

Materials and methods. The women included to the study were divided into 3 groups. In the first group treatment consisted of photodynamic therapy and administration of Ethylmethylhydroxypyridine succinate for a month. In the second group the patients received photodynamic therapy only. In the third group the patients had a laser therapy of the perineal area. All the participants of the study were tested for malondialdehyde (MDA), 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG), and superoxide desmutase (SOD) in blood serum before treatment, immediately after the therapy, and in a month after it.

Results. It was found that women with vulvar kraurosis have high levels of MDA and 8-OHdG and low level of SOD in the blood serum. Concentration of these markers demonstrated the expected intensification of the cells oxidative damage immediately after the PDT using. The intensity of oxidative processes returned to the initial level in a month after PDT. In case of antioxidant therapy during a month after PDT, the levels of MDA and 8-OHdG were 2-4 times lower than the initial ones, the level of SOD increased and reached normal values. Immediately after laser therapy the levels of MDA and 8-OHdG decreased, the concentration of SOD increased. These parameters did not reach normal values and in a month were determined at their initial levels.

Conclusion. The levels of MDA, 8-OHdG and SOD demonstrate the presence of oxidative stress in patients with vulvar kraurosis. At the same time, the method of kraurosis treatment is able to change a condition of the prooxidant and antioxidant systems in this category of patients.

Key words: vulvar kraurosis; vulvar lichen sclerosis; photodynamic therapy; laser therapy; oxidative stress

Этиопатогенез крауроза вульвы (генитальной формы склеротического лишена у женщин) по сей день остается предметом дискуссий [1]. Окислительный стресс (оксидативный стресс), кото-

рый представляет собой процесс повреждения клетки в результате окисления, всегда указывается в перечне возможных причин крауроза, и нет ни одного исследования, которое было бы посвящено

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2022-3-78-82



VMTBHV

Киселева Е.А., Махмутходжаев А.Ш., Михеенко Г.А. Окислительный стресс у пациенток с краурозом вульвы // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 78-82.



опровержению теории оксидативного повреждения клеток при данной патологии [2]. Наряду с этим, окислительное повреждение ДНК считается одним из главных факторов, играющих роль в злокачественной трансформации крауроза в рак вульвы [1, 3-5].

О том, насколько выражен окислительный стресс, можно судить по уровням маркеров оксидативного повреждения клеток и уровням антиоксидантов. Количество работ, направленных на детальное исследование данных характеристик при краурозе вульвы, относительно невелико.

Целью данного исследования стало изучение уровней малондиальдегида (МДА) и 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8ОНdG), которые являются чувствительными маркерами оксидативного стресса, а также уровня эндогенного антиоксиданта супероксиддисмутазы (СОД) в крови пациенток с краурозом вульвы при применении у них в качестве лечения фотодинамической терапии (ФДТ), в том числе в комбинации с антиоксидантной терапией, и лазеротерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании приняли участие 90 женщин с краурозом вульвы (син. склероатрофический лишай, код по МКБ-10 N 90.4). В каждом случае диагноз был подтвержден на основании наружного осмотра кожно-слизистых покровов вульвы и промежности, вульвоскопии и гистологического исследования биоптата вульвы. Участницы исследования были рандомизированы на 3 группы по 30 человек.

Пациенткам первой группы проводилось комбинированное лечение крауроза вульвы: однократный сеанс ФДТ, дополненный 30-дневным курсом приема антиоксиданта Этилметилгидроксипиридина сукцината (по 125 мг 3 раза в сутки в течение 1 месяца), который начинался через 7 дней после проведения ФДТ. Процедура ФДТ заключалась в облучении очагов крауроза на вульве и промежности медицинским диодным лазером Лахта-Милон (группа компаний МИЛОН, Россия) с использованием 0,5 % геля Радахлорина® для проведения светотерапевтических процедур («РадаГель», ООО «РАДА-ФАРМА», Россия). Световое воздействие проводили в импульсном режиме, длина волны излучения составляла 662 нм, выходная мощность источника света – 2 Вт, плотность энергии – 200 Дж/см². Продолжительность сеанса ФДТ рассчитывалась индивидуально для каждой пациентки в зависимости от площади поражения вульвы и составляла от 15 до 40 минут.

Период выжидания в 7 дней между сеансом ФДТ и назначением Этилметилгидроксипиридина сукцината позволил избежать нежелательного медикаментозного влияния антиоксиданта на процессы некроза и апоптоза патологических клеток в очагах крауроза, которые могут продолжаться до 6 суток после сеанса ФДТ с использованием радахлорина.

Во второй группе в качестве лечения женщины получали однократный сеанс ФДТ. Процедура ФДТ была аналогична таковой в первой группе.

В третьей группе пациенткам проводился курс физиолечения в объеме 10 сеансов лазеротерапии на область промежности.

Определение уровней маркеров окислительного стресса в крови (МДА, 8ОНdG и СОД) в динамике проводили непосредственно перед началом лечения (первый визит), через 7 дней после сеансов ФДТ в первой и второй группах и сразу по окончании курса лазеротерапии в третьей группе (второй визит). Необходимость выжидания 7 дней между сеансом ФДТ и забором крови для определения уровней маркеров окислительного стресса продиктована фармакокинетикой и фармакологическим действием Радахлорина, следовые количества которого могут определяться в коже до 6 суток после его применения.

Третий визит с определением уровней маркеров окислительного стресса в крови пациенток назначался через месяц после второго.

Протокол данного исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск), все участницы исследования подписали информированное согласие на участие в нем.

Результаты исследования обработаны при помощи программы Statistica 8,0 (StatSoft, USA). Тестирование исходных данных на нормальность проводилось с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные непрерывные данные оценивались посредством расчета среднего (mean) и его стандартного отклонения (SD). Анализ качественных переменных осуществлялся в виде процентной доли (%).

Сравнение по количественным переменным в независимых группах производилось с применением критерия Манна-Уитни, в зависимых – с использованием критерия Вилкоксона. Сравнение групп по качественным переменным выполнялось посредством точного критерия Фишера. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$, где p_1 – различия между группами 1 и 2; p_2 – различия между группами 1 и 3; p_3 – различия между данными до лечения и через 1 месяц после лечения в пределах одной группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам обследования, все три группы пациенток, включенные в исследование, были статистически равнозначны по медико-социальным и клиническим характеристикам.

В исследование вошли женщины в возрасте от 52 до 75 лет. Средний возраст пациенток первой группы составил 63 ± 5 лет и статистически значимо не отличался от такового у участниц, вошедших во вторую и третью контрольные группы, где аналогичный показатель соответствовал 61 ± 5 и 62 ± 5 годам ($p_1 = 0,09$; $p_2 = 0,26$). Все женщины, вклю-

ченные в исследование, были в периоде постменопаузы продолжительностью более 5 лет (от 6 до 31 года). Средняя продолжительность менопаузы в первой группе составила 13 ± 6 лет, во второй группе – 12 ± 5 лет, в третьей – 12 ± 4 лет ($p_1 = 0,23$; $p_2 = 0,1$). Пациентки определяли продолжительность своей болезни от 1 до 22 лет, в среднем данный показатель соответствовал 8 ± 5 годам для всех групп.

До начала лечения уровни маркеров оксидативного стресса МДА и 8-ОНдГ и эндогенного антиоксиданта СОД демонстрировали нарушение баланса прооксидантной и антиоксидантной систем организма включенных в исследование пациенток. Концентрация МДА в сыворотке крови пациенток из всех трех групп была сопоставимо повышена (табл. 1). Сразу после лечения можно было наблюдать увеличение уровней МДА относительно первоначальных значений в первой и второй группах. Нужно отметить, что повышение уровней маркеров окислительного стресса после проведения ФДТ считается признаком адекватно подобранной схемы лечения [6], и в данном случае является ожидаемым. В третьей группе произошло снижение уровня МДА, что позволяет судить об уменьшении интенсивности оксидативного стресса во время курса лазеротерапии. Несмотря на это, в третьей группе среднее значение МДА было увеличено относительно верхней границы лабораторной нормы для данного показателя.

Через месяц после проведенного лечения в первой группе уровень МДА значительно снизился и определялся в пределах лабораторной нормы у всех участниц данной группы. Уровни МДА во второй и третьей группах вернулись к своим прежним значениям, наблюдавшимся до проведения терапии.

До начала лечения пациентки из всех трех групп имели сопоставимые высокие уровни 8ОНдГ в сыворотке крови (табл. 2). Сразу после курса терапии было отмечено дальнейшее увеличение концен-

трации 8ОНдГ у пациенток из первой и второй групп, и снижение данного показателя у женщин третьей группы. Полученные результаты позволяют судить об ожидаемом усилении окислительных процессов при лечении ФДТ и снижении активности оксидативного стресса во время лазеротерапии.

Через месяц после лечения уровень 8ОНдГ в первой группе снизился более чем в два раза от исходного и достиг нормальных лабораторных значений у всех пациенток из данной группы. Уровни 8ОНдГ во второй и третьей группах вернулись к значениям, соответствовавшим таковым до начала терапии, и были значительно выше, чем аналогичный показатель в первой группе.

Уровень СОД до лечения был одинаково снижен во всех трех группах (табл. 3). Сразу после лечения у пациенток из первой и второй групп наблюдалось некоторое увеличение концентрации СОД в сыворотке, которое, вероятнее всего, является реакцией на острое повреждение патологических клеток в очагах крауроза, ожидаемое после процедуры ФДТ. Тем не менее, с учетом давности заболевания и исходно низкого уровня СОД у данных пациенток, характерного для хронической патологии, даже на фоне своего повышения уровень СОД был значительно ниже нормы. В третьей группе после курса лазеротерапии уровень СОД вырос незначительно и сохранил свои показатели ниже лабораторной нормы.

Через месяц после лечения в первой группе наблюдалось увеличение концентрации СОД до уровня, соответствующего нормальным значениям. Во второй и третьей группах уровни СОД вернулись к своим начальным показателям и оставались ниже лабораторной нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало наличие окислительного стресса у пациенток с кра-

Таблица 1
Концентрация МДА в сыворотке крови (нмоль/мл)
Table 1
Serum MDA concentration (nmol/ml)

Визит	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30
До лечения mean \pm SD	4,1 \pm 0,3	3,99 \pm 0,3 $p_1 = 0,16$	4,03 \pm 0,35 $p_2 = 0,4$
После лечения mean \pm SD	8,7 \pm 1,33	9,1 \pm 0,96 $p_1 = 0,19$	1,99 \pm 0,7 $p_2 < 0,0001$
Через 1 месяц после лечения mean \pm SD	0,97 \pm 0,22 $p_3 < 0,0001$	3,73 \pm 0,32 $p_1 < 0,0001$ $p_3 = 0,99$	4,08 \pm 0,35 $p_2 < 0,0001$ $p_3 = 0,58$

Примечание: mean – среднее значение; SD – стандартное отклонение; n – объем выборки; p_1 – значимость различий при сравнении между группами 1 и 2; p_2 – значимость различий при сравнении между группами 1 и 3; p_3 – различия между данными до лечения и через 1 месяц после лечения в пределах одной группы.

Note: mean – average value; SD – standard deviation; n is the sample size; p_1 – significance of differences in comparison between groups 1 and 2; p_2 – significance of differences in comparison between groups 1 and 3; p_3 – differences between the data before treatment and 1 month after treatment within the same group.

Таблица 2
Концентрация 8OHdG в сыворотке крови (нг/мл)
Table 2
Serum 8OHdG concentration (ng/ml)

Визит	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30
До лечения mean ± SD	0,56 ± 0,1	0,54 ± 0,13 p ₁ = 0,51	0,53 ± 0,11 p ₂ = 0,27
После лечения mean ± SD	0,92 ± 0,12	0,89 ± 0,12 p ₁ = 0,34	0,39 ± 0,1 p ₂ < 0,0001
Через 1 месяц после лечения mean ± SD	0,23 ± 0,17 p ₃ < 0,0001	0,57 ± 0,11 p ₁ < 0,0001 p ₃ = 0,34	0,54 ± 0,11 p ₂ < 0,0001 p ₃ = 0,73

Примечание: mean – среднее значение; SD – стандартное отклонение; n – объем выборки; p₁ – значимость различий при сравнении между группами 1 и 2; p₂ – значимость различий при сравнении между группами 1 и 3; p₃ – различия между данными до лечения и через 1 месяц после лечения в пределах одной группы.

Note: mean – average value; SD – standard deviation; n is the sample size; p₁ – significance of differences in comparison between groups 1 and 2; p₂ – significance of differences in comparison between groups 1 and 3; p₃ – differences between the data before treatment and 1 month after treatment within the same group.

Таблица 3
Концентрация СОД в сыворотке крови (Ед/мл)
Table 3
Serum SOD concentration (U/ml)

Визит	Группа 1 n = 30	Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30
До лечения mean ± SD	71,81 ± 11,25	73,32 ± 10,2 p ₁ = 0,59	71,47 ± 11,01 p ₂ = 0,9
После лечения Mean ± SD	94,61 ± 6,82	94,53 ± 6,85 p ₁ = 0,96	79,37 ± 8,95 p ₂ < 0,0001
Через 1 месяц после лечения mean ± SD	175,83 ± 18,80 p ₃ < 0,0001	71,69 ± 7,47 p ₁ < 0,0001 p ₃ = 0,48	72,72 ± 7,34 p ₂ < 0,0001 p ₃ = 0,61

Примечание: mean – среднее значение; SD – стандартное отклонение; n – объем выборки; p₁ – значимость различий при сравнении между группами 1 и 2; p₂ – значимость различий при сравнении между группами 1 и 3; p₃ – различия между данными до лечения и через 1 месяц после лечения в пределах одной группы.

Note: mean – average value; SD – standard deviation; n is the sample size; p₁ – significance of differences in comparison between groups 1 and 2; p₂ – significance of differences in comparison between groups 1 and 3; p₃ – differences between the data before treatment and 1 month after treatment within the same group.

урозом вульвы. Было отмечено, что метод лечения крауроза способен влиять на состояние прооксидантной и антиоксидантной систем организма, что отражается в изменении уровней маркеров окислительного стресса в крови.

Данная работа также подчеркивает, что терапевтические стратегии с использованием экзогенных антиоксидантов могут быть полезным новым подходом в лечении крауроза и, возможно, способны

помочь предотвратить вторичные злокачественные новообразования вульвы.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Paulis G., Berardesca E. Lichen sclerosus: the role of oxidative stress in the pathogenesis of the disease and its possible transformation into carcinoma. *Research and Reports in Urology*. 2019; 11: 223-232. DOI: 10.2147/RRU.S205184
- Baek J, Lee MG. Oxidative stress and antioxidant strategies in dermatology. *Redox Report*. 2016; 21(4): 164-169. DOI: 10.1179/1351000215Y.0000000015
- Li GT, Guo SZ, Liu YJ, Yang B. Alteration of T-cell subpopulations and lipid peroxidation in the blood of patients with vulvar non-neoplastic epithelial disorder. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2014; 41(2): 174-176. DOI: 10.12891/ceog16132014

4. Sander CS, Ali I, Dean D, Thiele JJ, Wojnarowska F. Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of lichen sclerosus. *British Journal of Dermatology*. 2004; 151(3): 627-635. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.06142
5. Zannoni G, Faraglia B, Tarquini E, Camerini A, Vrijens K, Migaldi M, et al. Expression of the CDK inhibitor p27^{kip1} and oxidative DNA damage in non-neoplastic and neoplastic vulvar epithelial lesions. *Modern Pathology*. 2006; 19: 504-513. DOI: 10.1038/modpathol.3800532
6. Allegro A, Pioggia G, Tonassi A, Mussolino C, Gangemi S. Oxidative stress and Photodynamic therapy of skin cancers: mechanisms, challenges and promising developments. *Antioxidants*. 2020; 9(5): 448. DOI: 10.3390/antiox9050448

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

КИСЕЛЕВА Екатерина Александровна

634061, г. Томск, ул. Никитина, д. 56, кв. 78 E-mail: rhapsody@t-sk.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

КИСЕЛЕВА Екатерина Александровна, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: rhapsody@t-sk.ru

KISELEVA Ekaterina Aleksandrovna, assistant, department of obstetrics and gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: rhapsody@t-sk.ru

МАХМУТХОДЖАЕВ Алишер Шавкатович, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.
E-mail: alisher_sh_m@mail.ru ORCID: 0000-0002-7541-0317

MAKHMUTKHODJAEV Alisher Shavkatovich, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.
E-mail: alisher_sh_m@mail.ru ORCID: 0000-0002-7541-0317

МИХЕЕНКО Галина Александровна, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.
E-mail: gmikheenko@gmail.com ORCID: 0000-0002-3869-1906

MIKHEENKO Galina Aleksandrovna, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.
E-mail: gmikheenko@gmail.com ORCID: 0000-0002-3869-1906