

Н.В. Семенова

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ЖЕНЩИН С ЭНДОКРИННЫМ БЕСПЛОДИЕМ

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

В работе представлены результаты корреляционного анализа между показателями процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ – АОЗ) и уровнем гормонов у 30 фертильных женщин и 71 пациентки с эндокринным бесплодием. Пациентки с бесплодием были разделены на 4 группы в зависимости от формы заболевания: с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), с гипергонадотропным гипогонадизмом, с надпочечниковой гиперандрогенией и с гиперпролактинемией. В ходе корреляционного анализа установлено изменение структуры взаимоотношений между гормонально-метаболическими показателями у пациенток с бесплодием.

Ключевые слова: пероксидация липидов, антиоксидантный статус, эндокринное бесплодие, корреляционные связи

FUNCTIONAL RELATIONSHIPS BETWEEN INDICATORS OF HORMONE-METABOLIC PROCESSES IN WOMEN WITH ENDOCRINE STERILITY

N.V. Semenova

Scientific Centre of the Problems of Family Health and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk

The article presents the results of correlation analysis between the indices of lipid peroxidation – antioxidant defense (LPO – AOD) and the level of hormones in 30 fertile women and 71 patient with endocrine sterility. Patients with infertility were divided into 4 groups depending on the form of the disease: with polycystic ovary syndrome (PCOS), with hypergonadotrophic hypogonadism, with adrenal hyperandrogenism, with hyperprolactinemia. In the correlation analysis the changes in the structure of relationships between the hormonal and metabolic parameters in patients with infertility were determined.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant status, endocrine infertility, correlations

В настоящее время исследование процессов свободнорадикального окисления представляет большой интерес при изучении патогенетических механизмов различных нейроэндокринных заболеваний [3, 7, 8, 9]. Одним из таких заболеваний является эндокринное бесплодие, доля которого в структуре бесплодного брака составляет 25–40% [2]. В литературе имеются данные о функциональном состоянии процессов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ – АОЗ) при различных формах женского эндокринного бесплодия [1, 4, 5, 6]. Вместе с тем до сих пор недостаточно четко определено, в каких функциональных взаимоотношениях находятся гипофизарно-гонадаляная-надпочечниковая система и процессы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у женщин с эндокринным бесплодием. Это определило **цель** данной работы, заключающуюся в установлении характера изменений структуры корреляционных взаимосвязей между показателями гормональной системы и процессов ПОЛ – АОЗ у женщин с различными формами эндокринного бесплодия.

МЕТОДИКА

Обследована 101 женщина репродуктивного возраста. Группу сравнения (1-я группа) составили 30 фертильных женщин. Средний возраст женщин – $22 \pm 1,2$ года. В основную группу вошли жен-

щины с эндокринным бесплодием (71 пациентка; средний возраст – $30 \pm 2,1$ лет). Пациентки с эндокринным бесплодием были разделены на 4 группы в зависимости от формы заболевания: с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) ($n = 18$); с гипергонадотропным гипогонадизмом ($n = 12$); с надпочечниковой гиперандрогенией ($n = 22$); с гиперпролактинемией ($n = 19$). По длительности бесплодия группы были сопоставимы между собой. Исследования на здоровых испытуемых выполнены неинвазивными методами с информированного согласия испытуемых и соответствуют этическим нормам Хельсинской декларации (2000 г.). Всем женщинам проводилось анкетирование с учетом анамнестических данных, общеклиническое, гинекологическое и лабораторное исследования. Забор крови проводили из локтевой вены, натощак, с 8 до 9 часов утра в соответствии с общепринятыми требованиями.

В качестве материала для биохимических исследований использовали сыворотку крови и гемолизат, приготовленный из эритроцитов. На спектрофлуорометре Shimadzu RT = 5000 (Япония) измеряли содержание малонового диальдегида (МДА, мкмоль/л) по методу В.Б. Гаврилова с соавт. (1987); измерение активности супероксиддисмутазы (СОД; усл. ед.) методом Н.Р. Misra, I. Fridovich (1972); определение концентраций α -токоферола и ретинола (мкмоль/л) методом Р.Ч. Черняускене с

соавт. (1984); уровни восстановленного и окисленного глутатиона (GSH, GSSG, мкмоль/л) методом P.Y. Hissin, R. Hilf (1976). Содержание субстратов с сопряженными двойными связями (Дв. св.; усл. ед.), диеновых конъюгатов (ДК; мкмоль/л), кетодиенов и сопряженных триенов (КД-СТ; усл. ед.) регистрировали по методу И.А. Волчегорского с соавт. (1989). Оценку общей антиокислительной активности крови (АОА; усл. ед.) проводили по методу Г.И. Клебанова с соавт. (1988). Определение аскорбиновой кислоты (мкмоль/л) проводили колориметрическим методом (Портяная Н.И. с соавт., 1990).

Определение концентраций пролактина (ПРЛ, мЕД/мл), лютеинизирующего гормона (ЛГ, мЕД/мл), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ, мЕД/мл) проводилось радиоиммунологическим методом с использованием наборов ООО «Диас» (Россия) и анализатора «Иммунотест». Иммуноферментным методом с использованием анализатора «Собос» проводилось определение уровней кортизола (Корт; нмоль/л), тестостерона

(Тс; нмоль/л) (наборы «Алкор Био», Россия), 17-ОН-прогестерона (нмоль/л), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С; мкмоль/л) (наборы «DRG ELISAS», USA).

Для анализа внутри- и межсистемных отношений в группах здоровых женщин и пациенток с разными формами эндокринного бесплодия был проведен корреляционный анализ, реализованный в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 (Stat-Soft Inc., США) (правообладатель лицензии – ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали наличие в группе контроля 4 статистически значимых корреляционных связей (1 отрицательную и 3 положительных) между показателями процессов ПОЛ – АОЗ и уровнем гормонов (табл. 1).

Таблица 1
Корреляционные взаимосвязи между показателями гипофизарно-гонадальной-надпочечниковой системы и ПОЛ – АОЗ у женщин контрольной группы и пациенток с разными формами эндокринного бесплодия

Корреляционная связь	Контроль	Бесплодие			
		СПКЯ	Гипергонадотропный гипогонадизм	Надпочечниковая гиперандрогения	Гиперпролактинемия
Дв. св. – ДК	+0,77	+0,69	+0,82	–	+0,84
Дв. св. – КД-СТ	+0,57	–	–	–	+0,56
ДК – КД-СТ	+0,67	–	+0,62	+0,65	+0,65
МДА – ФСГ	-0,63	–	–	–	–
Дв. св. – Корт	–	+0,76	–	–	–
α-ток. – ДК	–	+0,56	–	–	–
α-ток. – КД-СТ	–	+0,70	–	–	–
α-ток. – GSSG	–	+0,53	–	–	–
α-ток. – ПРЛ	–	+0,55	–	–	–
α-ток. – ФСГ	–	+0,53	–	–	–
КД-СТ – GSH	–	+0,55	–	–	–
GSSG – ретинол	–	+0,52	–	–	–
GSSG – ПРЛ	–	+0,60	–	–	–
ДК – ретинол	–	–	+0,65	–	–
Ретинол – ДГЭАС	–	–	-0,64	–	–
GSH – Корт	–	–	-0,63	–	–
СОД – 17-ОН	–	–	-0,66	–	–
АОА – 17-ОН	–	–	-0,69	–	–
КД-СТ – МДА	–	–	–	+0,63	–
Дв.Св. – GSSG	–	–	–	+0,54	–
GSSG – ФСГ	–	–	–	-0,61	–
СОД – Тс	–	–	–	+0,50	–
КД-СТ – ФСГ	–	–	–	–	+0,56
GSSG – 17-ОН	–	–	–	–	+0,56
СОД - GSSG	–	–	–	–	+0,59

Положительные корреляционные связи между Дв. св. — ДК ($r = +0,77; p < 0,001$), ДК — КД-СТ ($r = +0,67; p < 0,001$) и Дв. св. — КД-СТ ($r = +0,57; p < 0,001$) представляются логичными и свидетельствуют об этапности процессов липопероксидации. Учитывая, что забор крови в нашем исследовании проводился в фолликулиновую фазу менструального цикла, когда под влиянием повышенной концентрации ФСГ происходит рост фолликулов, можно предположить в этот период снижение содержания высокотоксичного продукта ПОЛ — МДА. Это подтверждается обратной корреляционной связью между ФСГ и МДА ($r = -0,63; p < 0,001$).

Иначе выглядят функциональные взаимосвязи в группах бесплодных женщин. Так, в группе бесплодных пациенток с СПКЯ выявлено сохранение только одной корреляционной связи, установленной в группе контроля — между Дв. св. и ДК ($r = +0,69; p < 0,001$). При этом появляются 9 новых корреляций положительного характера. Наибольшее количество связей в данной группе больных женщин имеет α -токоферол. Это позволяет полагать, что у пациенток с СПКЯ данный антиоксидант является ведущим в общей системе АОЗ. Прямые связи α -токоферола с ФСГ ($r = +0,53; p < 0,025$) и Прл ($r = +0,55; p < 0,017$) могут указывать на участие этого витамина в регуляции секреции гормонов аденогипофиза; с продуктами липопероксидации — ДК ($r = +0,56; p < 0,015$) и КД-СТ ($r = +0,70; p < 0,001$) и окисленной формой глутатиона ($r = +0,53; p < 0,025$) — свидетельствуют о дисбалансе в системе ПОЛ — АОЗ.

В группе бесплодных женщин с гипергонадотропным гипогонадизмом сохраняются связи между Дв. св. — ДК ($r = +0,82; p < 0,001$) и ДК — КД-СТ ($r = +0,62; p < 0,03$), характерные для группы контроля, однако при этом появляются 9 новых корреляционных связей как прямой, так и обратной направленности. Здесь отмечаются отрицательные корреляционные взаимосвязи между компонентами АОЗ и показателями эндокринной системы: АОА — 17-ОН-прогестерон ($r = -0,69; p < 0,012$), СОД — 17-ОН-прогестерон ($r = -0,66; p < 0,019$), ретинол — ДГЭА ($r = -0,64; p < 0,026$) и GSH — кортизол ($r = -0,63; p < 0,027$). Прямая корреляция между ДК и ретинолом ($r = +0,65; p < 0,022$) предполагает прооксидантное действие последнего.

В группе бесплодных пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией так же, как и в группе контроля, выявлена положительная корреляционная связь между ДК и КД-СТ ($r = +0,65; p < 0,001$). При этом появляются 4 новых межсистемных взаимосвязи, из которых корреляция КД-СТ — МДА ($r = +0,63; p < 0,002$) является логичной. В условиях данной патологии тестостерон, вероятно, является прооксидантом. Увеличение его концентрации в сыворотке крови сопровождается повышением активности СОД, на что указывает положительная связь между этими показателями ($r = +0,50; p < 0,018$). Отмечены также разнонаправленные связи GSSG с ФСГ ($r = -0,61; p < 0,002$) и Дв. св.

($r = +0,54; p < 0,010$). Последняя взаимосвязь свидетельствует о работе глутатионовой системы в ответ на активацию процессов ПОЛ, когда происходит расход GSH, и в ответ на это повышается уровень GSSG в сыворотке крови.

В группе бесплодных женщин с гиперпролактинемией выявлено сохранение звена Дв. св. — ДК ($r = +0,84; p < 0,001$), ДК — КД-СТ ($r = +0,65; p < 0,003$) и Дв. св. — КД-СТ ($r = +0,56; p < 0,013$), характерного для группы контроля и появление 3 новых межсистемных взаимосвязей положительного характера. Корреляции между ФСГ и КД-СТ ($r = +0,56; p < 0,012$) и 17-ОН-прогестерон — аскорбат ($r = +0,56; p < 0,013$) свидетельствует о влиянии данных гормонов на систему ПОЛ — АОЗ. СОД и система глутатиона выполняют одновременное антиоксидантное действие, на что указывает взаимосвязь СОД — GSSG ($r = +0,59; p < 0,008$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в группах пациенток с эндокринным бесплодием происходит потеря межсистемных взаимосвязей, характерных для группы контроля, и увеличение количества новых корреляционных связей преимущественно положительного характера за счет вовлечения системы АОЗ. Возникновение дополнительных корреляционных связей связано с формированием новой структуры взаимоотношений в результате влияния неблагоприятных факторов. Это свидетельствует о том, что в изменившихся условиях происходит поиск адекватных режимов регуляции, направленных на сохранение гомеостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Магзумова Н.М., Иноятова Ф.Х. Процессы глутатионовой детоксикации у женщин, страдающих бесплодием // Журнал акушерства и женских болезней. — 2002. Т. LI, Вып. 3. — С. 98 — 100.
2. Овсянникова Т.В., Камилова Д.П. Эндокринное бесплодие у женщин // Гинекологическая эндокринология / под ред. В.Н. Серова. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — С. 252 — 283.
3. Особенности свободнорадикального окисления липидов и гормонального статуса у женщин с гипоталамическим синдромом в различные возрастные периоды / Л.И. Колесникова, Н.А. Курашова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX, № 4. — С. 51 — 56.
4. Оценка антиоксидантного статуса у женщин с эндокринным бесплодием / Л.И. Колесникова, Н.В. Семенова, А.В. Лабыгина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Вып. 59 (4). — С. 57 — 60.
5. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия / Л.И. Колесникова, В.А. Петрова, Н.В. Корнакова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2008. — Т. LVII, № 1. — С. 52 — 55.

6. Эндокринные формы бесплодия и окислительный стресс / Л.И. Колесникова, А.В. Лабыгина, Н.В. Корнакова [и др.]. — Новосибирск: Наука, 2011. — С. 60–88.

7. Agarwal A., Allamaneni S.S. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction // *Reprod. Biomed. Online.* — 2004. — Vol. 9. — P. 338–347.

8. Oxidative stress and the ovary / H.R. Behrman, P.H. Kodaman, S.L. Preston [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* — 2001. — Vol. 8. — P. 40–42.

9. The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome / M. Yilmaz, N. Bukan, G. Ayvaz [et al.] // *Human Reproduction.* — 2005. — Vol. 20 (12). — P. 3333–3340.

Сведения об авторах

Семенова Наталья Викторовна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-76-36, 8 (3952) 20-73-67; e-mail: natkor_84@mail.ru)