

Л.И. Колесникова ¹, М.А. Даренская ¹, Л.А. Гребенкина ¹, А.В. Лабыгина ¹, Л.В. Сутурина ¹,
З.Ю. Даржаев ², Т.Б. Цыренов ³

ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ЭНДОКРИННОМ БЕСПЛОДИИ У ЖЕНЩИН ОСНОВНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП БУРЯТИИ

¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН
(Иркутск)

² ГУЗ Республиканский перинатальный центр (Улан-Удэ)

³ ГУЗ Республиканская клиническая гинекологическая больница (Улан-Удэ)

Изучены показатели процессов липопероксидации у 117 женщин с эндокринным бесплодием бурятской и русской этногрупп. Установлено, что в целом у обследованных бесплодных пациенток происходит увеличение содержания конечных (ТБК-активных) продуктов перекисного окисления липидов. При этом у пациенток бурятской этногруппы отмечается снижение общей антиокислительной активности, активности супероксиддисмутазы и уровня α -токоферола, в группе пациенток русской этногруппы — дисбаланс в системе глутатиона.

Ключевые слова: эндокринное бесплодие, этногруппа, антиоксиданты

SERUM OXIDATIVE STRESS VARIABLES IN WOMEN OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS WITH ENDOCRINE INFERTILITY IN REPUBLIC BURYATIA

L.I. Kolesnikova ¹, M.A. Darenskaya ¹, L.A. Grebenkina ¹, A.V. Labigina ¹, L.V. Suturina ¹,
Z.Y. Darzhaev ², T.B. Zirenov ³

¹ Scientific Centre of family health and human reproduction problems of Siberian branch of RAMS,
Irkutsk

² Republic perinatal center, Ulan-Ude

³ Republic clinical gynecological hospital, Ulan-Ude

Serum lipoperoxidation variables were studied in 117 Buryat and Russian women with endocrine infertility. We found elevation of final lipoperoxidation substances in the most of infertile patients. In such case, decreasing of total antioxidative activity, tocopherol level and superoxide dismutase activity were found mostly in the buryat women with infertility.

Key words: endocrine infertility, ethnic group, antioxidant

Бесплодие является одной из актуальных проблем современной медицины. В 42,6–65,3 % случаев бесплодие в браке обусловлено нарушениями репродуктивной функции женщины, причем эндокринная форма бесплодия является одной из наиболее распространенных и составляет 29–43 % [2]. В настоящее время демографическая ситуация в республике Бурятия характеризуется устойчивым сокращением численности населения. Частота бесплодия среди городских жителей республики составляет 20,01 %, что соответствует данным проведенного эпидемиологического исследования в соседней Иркутской области, где установлена частота бесплодия $19,56 \pm 1,1$ % [8]. При анализе структуры бесплодия установлено, что на территории республики Бурятия, как и в Иркутской области и в целом по России, преобладает эндокринная форма [3, 6].

Высокой информативностью и наглядностью по отношению к протекающим в организме процессам обладает система «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» (ПОЛ — АОЗ), в связи с чем динамика изменений в составе компонентов липопероксидации может служить критерием глубины патологического процесса в организме. Доказано, что дефект в указанном звене метаболизма способен существенно снизить резистентность

организма к воздействию на него различных факторов среды, в том числе за счет снижения буферной емкости системы антиоксидантной защиты [7].

В последние годы получены данные относительно характера изменений липидного обмена, взаимоотношений гипофизарно-гонадально-надпочечниковой системы и процессов липопероксидации у русских женщин с различными формами эндокринного бесплодия [5, 3]. Не менее актуальными являются исследования подобного рода среди основных этнических групп республики Бурятия.

Цель исследования — изучить особенности изменений в системе «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» у женщин с эндокринным бесплодием бурятской и русской этногрупп.

МЕТОДИКА

Обследовано 117 женщин, обратившихся по поводу бесплодия в браке в Республиканский перинатальный центр: 84 женщины русской этногруппы (средний возраст $29,7 \pm 4,09$ лет) и 33 женщины бурятской этногруппы (средний возраст $31,0 \pm 4,97$ лет). Получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой при включении пациентки в одну из групп. Обязательным условием включения в основные группы явилось наличие бесплодия в бра-

ке, т.е. беременность не наступала при регулярной половой жизни пары (без предохранения) в течение одного года и более. В контрольные группы вошли практически здоровые женщины с реализованной репродуктивной функцией, не страдающие какими-либо эндокринными заболеваниями: 20 женщин бурятской (средний возраст $29,16 \pm 2,15$ лет) и 20 русской этногрупп (средний возраст $27,31 \pm 1,51$ лет). Критериями отбора в контрольную группу являлись: наличие беременности в течение последних трех лет, применение барьерной, химической или внутриматочной контрацепции.

Материалом исследования служили сыворотка крови и гемолизаты. Забор крови проводили из локтевой вены в соответствии с общепринятыми требованиями. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию его субстратов с сопряженными двойными связями (Дв.св., усл.ед.), а также продуктов — диеновых конъюгат (ДК, мкмоль/л), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ, усл.ед.) по методу И.А. Волчегорского (1989). Содержание ТБК-активных продуктов ПОЛ (ТБК-АП, мкмоль/л) определяли флуориметрически по методу В.Б. Гаврилова с соавт. (1987). Общую антиокислительную активность (АОА, усл.ед.) крови по методу Г.И. Клебанова с соавт. (1988), уровень а-токоферола (мкмоль/л) и ретинола (мкмоль/л) по методу Р.Ч. Черняускене и соавт. (1984), восстановленного (GSH, ммоль/л) и окисленного (GSSG, ммоль/л) глутатиона по методу P.J. Hisin, R. Hilf (1976), активность супероксиддисмутазы (СОД, усл.ед.) методом Н.Р. Misra, I. Fridovich (1972). Измерения проводили на спектрофлуорофотометре «Shimadzu RF-1501» (Япония), спектрофотометре «Shimadzu RF-1650» (Япония).

При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовались методы математической статистики, реализованные 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»).

Исследование проводилось при поддержке гранта Президента РФ НШ - 494.2012.7.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из наиболее важных патогенетических механизмов развития бесплодия в настоящее время считают окислительный стресс [9]. Причиной окислительного стресса является аномальное накопление молекул, содержащих кислород в невосстановленной форме, так называемых активных форм кислорода.

Как видно из данных рисунков 1 и 2, изменение показателей системы «ПОЛ — АОЗ» у пациенток с эндокринным бесплодием бурятской и русской этногрупп характеризуется как сходным, так и разнонаправленным характером. При этом оценка первичного звена процесса липопероксидации у женщин с эндокринным бесплодием обеих групп не показала значимых отличий с соответствующими контрольными группами (рис. 1). О реальной активации процесса ПОЛ в группах больных свидетельствовали результаты по измерению концентрации конечных ТБК-активных продуктов. Так, содержание величин данного показателя в группе пациенток бурятской этногруппы было повышено по сравнению с таковыми в контрольной группе на 127 % ($p = 0,000$), в группе русских пациенток в сравнении с контролем — на 69 % ($p = 0,000$). При этом сравнение параметров процесса ПОЛ у больных двух этнических групп показало накопление первичных — ДК — в 1,24 раза ($p = 0,012$), вторичных продуктов — КД и СТ — в 1,38 раз ($p = 0,017$) и конечных ТБК-активных продуктов липопероксидации — в 1,24 раза ($p = 0,005$) у бесплодных женщин бурятской этногруппы, что свидетельствовало о более интенсивных липоперекисных процессах в данной группе пациенток.

При оценке состояния системы АОЗ у пациенток с эндокринным бесплодием бурятской и

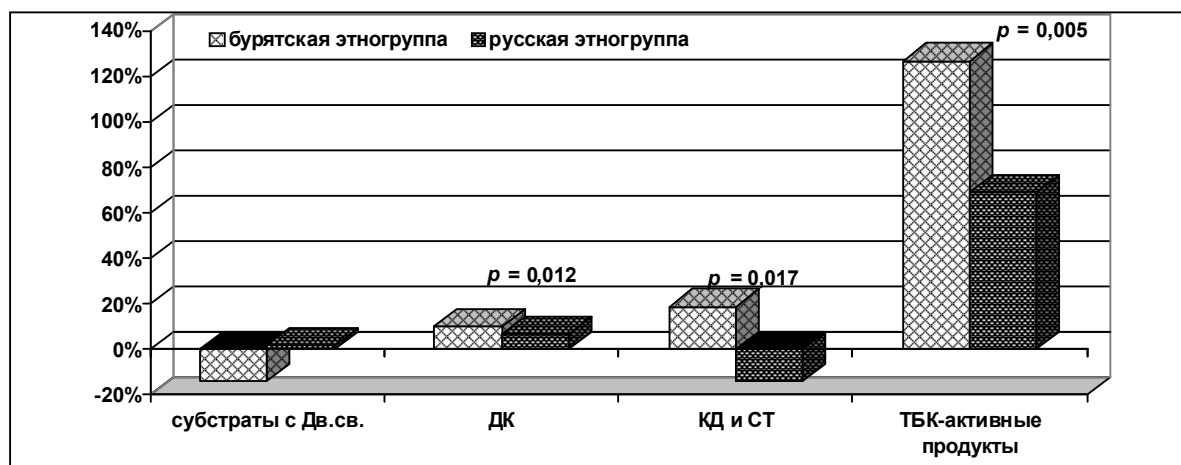


Рис. 1. Изменение уровня субстратов с ненасыщенными двойными связями и продуктов липопероксидации (повышение/снижение) у женщин с эндокринным бесплодием бурятской и русской этногрупп. 0 — уровень показателей процесса ПОЛ в крови женщин соответствующей контрольной группы, принятый за 0 %. $p < 0,05$ — статистически значимые различия между показателями процесса ПОЛ двух этногрупп.

русской этногруппы в сравнении с контрольными значениями (рис. 2) нами отмечено, что для женщин бурятской этногруппы характерно снижение общей АОА крови на 27 % ($p = 0,002$), активности СОД на 8 % ($p = 0,0008$) и уровня α -токоферола на 25 % ($p = 0,001$), а для русских пациенток – снижение концентрации восстановленного глутатиона на 23 % ($p = 0,000$) с закономерным уменьшением коэффициента GSH/GSSG на 22 % ($p = 0,000$) (рис. 2). Сравнение показателей системы АОЗ у пациенток двух этногрупп показало более высокое содержание восстановленной формы глутатиона (на 13 % ($p = 0,0009$)) в группе бесплодных бурятской этногруппы по сравнению с русскими (рис. 2).

Ранее было показано, что у пациенток исследуемых групп среди гормональных нарушений преобладают дисфункция яичников (44,35 %), гиперпролактинемический гипогонадизм (21,37 %) и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) (16,94 %), при этом у представительниц бурятской этногруппы, в сравнении с русскими, в большинстве случаев встречается гиперпролактинемия, у русских – СПКЯ и гиперандрогения надпочечникового генеза [4, 8]. Известно, что в основе дисфункции яичников лежат регуляторные нарушения со стороны гипоталамо-гипофизарной системы, приводящие к ановуляции в процессе менструального цикла. Дисгормональные изменения вызывают смещение липидного спектра в сторону ускорения процессов липосинтеза, повышения концентраций атерогенных и снижение уровня антиатерогенных липопротеидов, которые, в свою очередь, служат субстратами для процесса липопероксидации [5]. Усиление процессов перекисного окисления липидов приводит к образованию и накоплению высокотоксичных соединений, и, в конечном счете, к дестабилизации клеточных мембран и субклеточных структур. ТБК-активные продукты являются низкомолекулярными карбонильными соединениями, обладают многосторонним повреждающим эффектом на многие биополимеры и клеточные

структуры. Существуют данные о том, что продукты ПОЛ клеток ингибируют синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты и, тем самым, контролируют размножение клеток и рост организмов [12].

При превышении некоего концентрационного порога оксиданты, как правило, индуцируют ответ со стороны системы АОЗ. Тем не менее, известно, что при патологических состояниях окислительный стресс усиливается, и антиоксиданты оказываются не в состоянии поддерживать определенный баланс.

В целом, оценивая состояние антиокислительной защиты у пациенток с эндокринным бесплодием по сравнению с параметрами контрольных групп необходимо отметить, что она характеризуется низким уровнем антиокислительных факторов. Причем в группе пациенток бурятской этногруппы данные изменения носили более выраженный характер, что проявлялось в снижении показателей общей АОА, супероксиддисмутазы и α -токоферола. Супероксиддисмутаза катализирует дисмутацию супероксида в кислород и пероксид водорода и, таким образом, играет важнейшую роль в антиоксидантной защите практически всех клеток, так или иначе находящихся в контакте с кислородом [11]. Считается, что даже небольшое падение супероксиддисмутазной активности является важным сигналом о сдвиге метаболизма в сторону превалирования прооксидантных процессов, так как в эритроцитах данный фермент содержится в высоких концентрациях и при умеренных воздействиях его уровень практически не меняется [1]. Антиоксидантная система, которая снижает уровни активных форм кислорода, имеет первостепенное значение в работе репродуктивной системы. Доказано, что дефицит α -токоферола обладает патогенетической значимостью в развитии бесплодия [10]. Анализ показателей системы АОЗ у русских пациенток показал, что эндокринное бесплодие в данной группе сопровождается снижением внутриклеточного содержания GSH и соотношения GSH/GSSG по сравнению со средними значениями женщин контрольной группы. Известно, что низ-

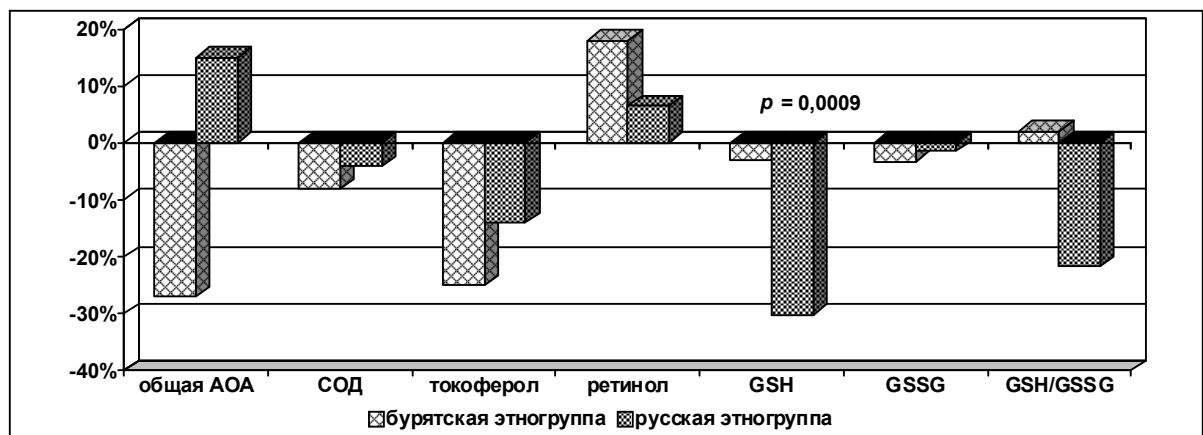


Рис. 2. Изменение уровня компонентов антиоксидантной защиты (повышение/снижение) у женщин с эндокринным бесплодием бурятской и русской этногрупп. 0 – уровень показателей системы АОЗ в крови женщин соответствующей контрольной группы, принятый за 0 %. $p < 0,05$ – статистически значимые различия между показателями системы АОЗ двух этногрупп.

комолекулярная небелковая система глутатиона («восстановленный — окисленный глутатион») при участии специальных ферментов обеспечивает антиоксидантный эффект, при этом, соотношение восстановленный/окисленный глутатион внутри клетки является одним из важнейших параметров, который показывает уровень внутриклеточной токсичности (уровень оксидативного стресса) [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования позволяют заключить, что у женщин с эндокринным бесплодием бурятской и русской этногрупп происходит нарушение баланса между уровнем прооксидантов и активностью антиоксидантных факторов. Увеличение содержания конечных продуктов липопероксидации у пациенток бурятской этногруппы сопровождается недостаточностью общей АОА, снижением активности супероксиддисмутазы и уровня α -токоферола, а в группе русских пациенток — восстановленной формы глутатиона и соотношения GSH/GSSG. Эти изменения соответствуют состоянию окислительного стресса и могут возникать в организме в тех случаях, когда скорость образования свободных радикалов превышает нейтрализующую способность компонентов системы антиоксидантной защиты организма. Возможно, наследственно-обусловленные факторы оказывают определенное влияние на формирование метаболизма у женщин с эндокринным бесплодием бурятской этногруппы, что выражается в более интенсивных оксидативных процессах в данной группе больных. Вместе с тем, необходимо проведение дополнительных исследований в плане изучения этнического метаболизма, особенно у коренных народностей Сибири, что даст возможность разработать новые специфические подходы для диагностики, профилактики и лечения бесплодных женщин различных этнических групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов А.М., Деленян Н.В., Шаов М.Т. Формирование системы противокислородной защиты организма. — М., 1998. — 187 с.
2. Кулаков В.И., Лопатина Т.А. Репродуктивное здоровье населения России // Бесплодный брак.

Современные подходы к диагностике и лечению / под ред. В.И. Кулакова. — М.: 2006. — С. 10 — 19. 4

3. Лабыгина А.В. Основные клинко-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск: У РАМН НЦ ПЗСРЧ СО РАМН, 2010. — 37 с.

4. Некоторые клинические и метаболические особенности бесплодия у женщин русской и бурятской национальности / А.В. Лабыгина [и др.] // Проблемы репродукции. Спец. вып.: Материалы V Междунар. конгр. по репродуктивной медицине. — М., 2011. — С. 105 — 106.

5. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия / Л.И. Колесникова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2008. — Т. LVII. — № 1. — С. 52 — 56.

6. Ринчиндоржиева М.П., Даржаев З.Ю., Сутурина Л.В. Эпидемиология бесплодия в Республике Бурятия // Сибирский медицинский журнал. — 2007. — № 5. — С. 53 — 55.

7. Характеристика процессов липопероксидации у женщин различных популяций с гиперпролактинемией и бесплодием / Л.И. Колесникова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — № 5. — С. 55 — 61.

8. Этнические особенности структуры бесплодия у женщин русской и бурятской популяций / А.В. Лабыгина [и др.] // Мат. Всероссийск. конференц., посвящ. 300 летию со дня рожд. М.В. Ломоносова. — Иркутск, 2011. — С. 120 — 126.

9. Agarwal A., Gupta S., Sekhon L. Redox considerations in reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications // Antioxid Redox Signal. — 2008. — Vol. 10 (8). — P. 1375 — 1403.

10. Brigelius-Flohé R., Galli F. Vitamin E: a vitamin still awaiting the detection of its biological function Mol Nutr Food. — 2010. — Vol. 54 (5). — P. 583 — 587.

11. Campana F. Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis // J. Cell. Mol. Med. — 2004. — Vol. 8 (1). — P. 109 — 116.

12. Eckl P. M., Ortner A., Esterbauer H. Genotoxic properties of 4-hydroxyalkenals and analogous aldehydes Mutat. Res. — 1993. — Vol. 290. — P. 183 — 192.

Сведения об авторах

Колесникова Любовь Ильинична — член.-корр. РАМН, профессор, директор ФГБУ «НЦ Проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, ФГБУ «НЦ Проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Даренская Марина Александровна — к.б.н., с.н.с. лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «НЦ Проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, ФГБУ «НЦ Проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Гребенкина Людмила Анатольевна — к.б.н., с.н.с. лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «НЦ Проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, ФГБУ «НЦ Проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Лабыгина Альбина Владимировна — д.м.н., зав. лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦ Проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, ФГБУ «НЦ Проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Сутурина Лариса Викторовна — д.м.н., профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ «НЦ Проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, ФГБУ «НЦ Проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Даржаев Зорикто Юрьевич — к.м.н., врач акушер-гинеколог, зав. центром планирования и репродукции человека Республиканского перинатального центра (670031, г. Улан-Удэ, ул. Солнечная, 4а, e-mail: rpsbur@mail.ru)

Цыренов Тумэн Будажапович — врач отделения оперативной гинекологии Республиканской клинической гинекологической больницы г. Улан-Удэ (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)