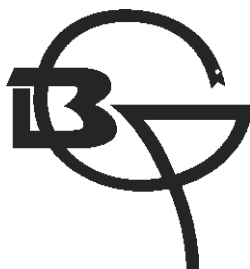


РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

БЮЛЛЕТЕНЬ
ВОСТОЧНО-СИБИРСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА



№ 3 (85) Часть 1

2012

ИРКУТСК

Главный редактор

С.И. Колесников

Зам. главного редактора

В.С. Рукавишников

Ответственный секретарь

Т.Г. Карпова

Редакционная коллегия

И.В. Бычков

Е.Г. Григорьев

В.В. Долгих

Л.И. Колесникова

Д.В. Кулеш

И.В. Малов

В.В. Малышев

В.А. Сорокиков

В.В. Шпрах

Редакционный совет

И.П. Артюхов (*Красноярск*), С.В. Балахонов (*Иркутск*), Г.И. Бишарова (*Чита*), А.В. Говорин (*Чита*), Дж. Анн Гроссман (*США, Нью-Йорк*), А.А. Дзизинский (*Иркутск*), В.В. Дворниченко (*Иркутск*), В.В. Захаренков (*Новокузнецк*), Н.Ф. Измеров (*Москва*), В.К. Козлов (*Хабаровск*), В.В. Кожевников (*Улан-Удэ*), М.Т. Луценко (*Благовещенск*), Л.М. Макаров (*Москва*), В.Т. Манчук (*Красноярск*), П. Нямдаваа (*Монголия, Улан-Батор*), А.З. Плюснин (*Финляндия, Хельсинки*), Н.В. Протопопова (*Иркутск*), М.Ф. Савченков (*Иркутск*), Р.К. Салаяев (*Иркутск*), О. Сэргэлэн (*Монголия, Улан-Батор*), К. Такакура (*Япония, Токио*), Е.В. Уварова (*Москва*), Е.А. Шмелева (*Москва*), А.Г. Щуко (*Иркутск*)

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

ВСНЦ ЭЧ СО РАМН.

Тел. (3952) 20-98-05, 20-90-48, факс. 20-98-13.

E-mail: sikol@sbamsr.irk.ru

Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС77-47129 от 02 ноября 2011 г.

Основан в 1993 году.

Учредитель – Учреждение Российской академии медицинских наук Восточно-Сибирский научный центр экологии человека Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

Бюллетень включен в Реферативный журнал и Базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям "Ulrich's Periodicals Directory".

Бюллетень ВСНЦ СО РАМН входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Подписной индекс 24347.

© Восточно-Сибирский научный центр экологии человека СО РАМН, 2012 г.

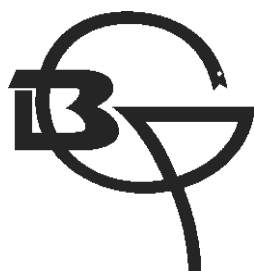
© Оригинал-макет РИО НЦРВХ СО РАМН, 2012 г., тел. (3952) 29-03-37.

Тираж – 500 экз.

Отпечатано в НЦРВХ СО РАМН, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.

RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES
SIBERIAN BRANCH

BULLETIN
OF EASTERN-SIBERIAN SCIENTIFIC CENTER



N 3 (85) Part 1

2012

IRKUTSK

Chief Editor

S.I. Kolesnikov

Deputy Chief Editor

V.S. Rukavishnikov

Executive secretary

T.G. Karpova

Editorial board

I.V. Bychkov

E.G. Grigoriev

V.V. Dolgikh

L.I. Kolesnikova

D.V. Kulesh

I.V. Malov

V.V. Malyshev

V.A. Sorokovikov

V.V. Shprakh

Editorial Council

I.P. Artyukhov (*Krasnoyarsk*), S.V. Balakhonov (*Irkutsk*), G.I. Bisharova (*Chita*), A.V. Govorin (*Chita*), J. Ann Grossman (*USA, New-York*), A.A. Dzizinskiy (*Irkutsk*), V.V. Dvornichenko (*Irkutsk*), V.V. Zakharenkov (*Novokuznetsk*), N.F. Izmerov (*Moscow*), V.K. Kozlov (*Khabarovsk*), V.V. Kozhevnikov (*Ulan-Ude*), M.T. Lutsenko (*Blagoveshchensk*), L.M. Makarov (*Moscow*), V.T. Manchouk (*Krasnoyarsk*), P. Nyamdavaa (*Mongolia, Ulaanbaatar*), A.Z. Plusnin (*Finland, Helsinki*), N.V. Protopopova (*Irkutsk*), M.F. Savcheykov (*Irkutsk*), R.K. Salyajev (*Irkutsk*), O. Sergelen (*Mongolia, Ulaanbaatar*), K. Takakura (*Japan, Tokyo*), E.V. Uvarova (*Moscow*), E.A. Shmeliova (*Moscow*), A.G. Shchuko (*Irkutsk*)

The authors of the published articles account for choice and accuracy of presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

The opinion of the authors may not coincide with that of editorial board.

Address of editorial board: 16, Timiryaseva str., Irkutsk, Russia, 664003

Presidium of ESSC HE SB RAMS.

Tel. (3952) 20-98-05, 20-90-48, fax. 20-98-13.

E-mail: sikol@sbamsr.irk.ru

Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media. Certificate of Mass Media Registration – ПИ № ФС77-47129 of 2 November 2011.

The Bulletin has been founded in 1993.

Founder – Eastern-Siberian Scientific Center of Human Ecology of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences (16, Timiryaseva str., Irkutsk, Russia, 664003).

Bulletin is included in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about the Bulletin is published in international question-answering system of periodicals and continued publications "Ulrich's Periodicals Directory".

Bulletin ESSC SB RAMS is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published»

Subscription index 24347.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Клиническая медицина

- Беляева Е.В., Первушина О.А. Полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз у детей разных этнических групп 9
- Болдонова Н.А., Дружинина Е.Б., Мыльникова Ю.В., Машакевич Л.И., Одареева Е.В. Оценка эффективности методики трансвагинальной пункции яичников с промыванием фолликулов в циклах ЭКО 12
- Коваленко И.И., Сутурина Л.В. Клиническая эффективность гестагенов у пациенток с миомой матки и гиперполименореей 18
- Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В., Даржаев З.Ю., Цыренов Т.Б. Показатели окислительного стресса при эндокринном бесплодии у женщин основных этнических групп Бурятии 21
- Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Гребенкина Л.А., Долгих М.И., Толпыгина О.А., Дашиев Б.Г. Взаимосвязь некоторых компонентов антиоксидантной защиты и гормональных показателей при бесплодии у мужчин 25
- Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В., Солодова Е.И., Натяганова Л.В. Состояние липидного обмена у женщин с нарушениями сна в пери- и постменопаузальном периоде 29
- Колесникова Л.И., Неронова Н.А., Кириленко Е.А., Аталян А.В. Частота воспалительных заболеваний органов малого таза у мужчин с хронической трихомонадной инфекцией и атоспермией 32
- Лабыгина А.В., Лазарева Л.М., Сутурина Л.В., Колесникова Л.И., Шолохов Л.Ф., Храмова Е.Е., Олифиренко Т.Л., Шаульская Е.С. Функционирование гипоталамико-яичниково-надпочечниковой оси и структура фракций пролактина у девочек-подростков с гиперпролактинемией различного генеза 36
- Неронова Н.А., Колесникова Л.И., Олифиренко Т.Л., Завьялова Н.В., Аталян А.В., Якубович А.И., Тонкошкурова Т.Ю., Батунова Е.В. Сперматогенная функция яичек мужчин с хроническим урогенитальным монотрихомониазом и патоспермией 41
- Пашов А.И., Цхай В.Б., Сивова Е.Н. Комбинированная гормонотерапия агонистами гонадолиберина и внутриматочной левоноргестрел-релизинг системой сложной атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия: проспективное пилотное исследование 43
- Прорубщикова М.Ю., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В. Состояние антиоксидантной системы у

Clinical medicine

- Belyaeva E.V., Pervushina O.A. Glutation-S-transpherase genes polymorphism in the different ethnic groups of children
- Boldonova N.A., Druzhinina E.B., Mylnikova Y.V., Maschakevich L.I., Odareeva E.V. Estimation of efficiency of a technique of transvaginal punctures of ovaries with washing of follicles in IVF cycles
- Kovalenko I.I., Suturina L.V. Clinical efficacy of gestagens in patients with uterine myoma and hyperpolymenorrhea
- Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Labigina A.V., Suturina L.V., Darzhaev Z.Y., Zirenov T.B. Serum oxidative stress variables in women of different ethnic groups with endocrine infertility in Republic Buryatia
- Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Grebenkina L.A., Dolgikh M.I., Tolpigina O.A., Dashiev B.G. The relationships between serum antioxidative parameters and hormonal levels in men with infertility
- Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V., Solodova E.I., Ntyaganova L.V. Lipid status in peri- and postmenopausal women with insomnia
- Kolesnikova L.I., Neronova N.A., Kirilenko E.A., Atalyan A.V. Frequency of inflammatory diseases of urogenital region in men with chronic trichomoniasis infection and pathospermia
- Labygina A.V., Lazareva L.M., Suturina L.V., Kolesnikova L.I., Sholokhov L.F., Khramova E.E., Olifirenko T.L., Shaulskaya E.S. Characteristics of pituitary-opvarian-adrenal axis in adolescent girls with hyperprolactinemia of various genesis
- Neronova N.A., Kolesnikova L.I., Olifirenko T.L., Zavialova N.V., Atalyan A.V., Yakubovich A.I., Tonkoshkurova T.Yu., Batunova E.V. Spermatogenic testicular function in men with chronic urogenital monotrichomoniasis and pathospermia
- Pashov A.I., Tskhai V.B., Sivova E.N. Combined hormonotherapy with gnrg analogue and intrauterine levonorgestrel-releasing system of atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial carcinoma: prospectiv pilot research
- Prorubschikova M.Yu., Kolesnikova L.I., Suturina L.V. The state of antioxidant system of the

женщин, проходящих процедуру экстракорпорального оплодотворения	46	women undergoing the procedure of <i>in vitro</i> fertilization	
Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Мыльникова Ю.В., Войтова О.О., Болдонова Н.А., Марьян А.Ю. Оценка эффективности криопереносов в циклах ЭКО	49	Protopopova N.V., Druzhinina E.B., Mylnikova Yu.V., Voitova O.O., Boldonova N.A., Maranan A.Yu. Estimation of efficiency of frozen-thawed embryos transfers in IVF cycles	
Протопопова Н.В., Огареева Е.В., Бондаренко Н.Н. Комплексная оценка состояния плода у беременных высокого перинатального риска	55	Protopopova N.V., Odareeva E.V., Bondarenko N.N. Comprehensive assessment of the fetus in pregnancy of high perinatal risk	
Свердлова Е.С., Дудакова В.Н. Папилломавирусная инфекция у женщин с ВИЧ	58	Sverdlova E.S., Dudakova V.N. Papillomavirus infection in women with HIV	
Цыренов Т.Б., Сутурина Л.В., Ступко Е.Е., Даржаев З.Ю. Некоторые генетические характеристики русских и бурят с генитальным эндометриозом	62	Tsyrenov T.B., Suturina L.V., Stupko E.E., Darzhaev Z. Yu. Some genetic characteristics of russians and buryats with genital endometriosis	

Профилактическая медицина

Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Мыльникова Ю.В., Болдонова Н.А., Сахьянова Н.Л. Факторы риска и критерии прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников	65	Protopopova N.V., Druzhinina E.B., Mylnikova Y.V., Boldonova N.A., Sahjanova N.L. Risk factors and criteria for prediction of ovarian hyperstimulation syndrome	
--	----	---	--

Preventive medicine

Экспериментальные исследования в биологии и медицине

Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А., Анохова Л.И., Фролова Н.И. Цитокины, субпопуляции лимфоцитов и фагоцитарная активность лейкоцитов при послеродовых эндометритах у пациенток молодого возраста	71	Belokrinitskaya T.E., Vitkovsky Yu.A., Anohova L.I., Frolova N.I. Cytokines, lymphocyte subsets and neutrophil phagocytosis activity in young puerperal women with endometritis	
Прорубщикова М.Ю., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В. Показатели пероксидации липидов в сыворотке крови и фолликулярной жидкости пациенток с бесплодием и различными исходами экстракорпорального оплодотворения	75	Prorubschikova M.Yu., Kolesnikova L.I., Suturina L.V. Lipid peroxidation parameters in blood serum and follicle liquid of infertile patients with different IVF results	
Ступко Е.Е., Цыренов Т.Б., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В., Колесникова Л.И. Частотные характеристики генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков у здоровых женщин русской и бурятской этнических групп	79	Stupko E.E., Tsyrenov T.B., Labygina A.V., Suturina L.V., Kolesnikova L.I. Frequency characteristics of the genes of the second phase of detoxification of xenobiotics in women of russian and buryat ethnic groups	
Хвостова Е.П., Пустыльник В.О., Корбут А.И., Отпущенников А.А., Гуляева Л.Ф., Крылова И.Н. Современные подходы к молекулярной характеристике опухолей простаты	83	Khvostova E.P., Pustyl'nyak V.O., Korbut A.I., Otpuschennikov A.A., Gulyaeva L.F., Krylova I.N. Modern approach to molecular characterization of prostate tumors	
Целуба Е.А., Белокриницкая Т.Е. Субпопуляции лимфоцитов, иммуноглобулины и антигены главного комплекса гистосовместимости HLA I класса у пациенток с генитальным эндометриозом	89	Celuba E.A., Belokrinitskaya T.E. Lymphocyte subsets, immunoglobulins and human leucocyte antigens of 1-st class in patients with endometriosis	

Организация здравоохранения

Зубкова Е.В., Дворниченко В.В. Эпидемиология неходжкинских лимфом в Иркутской области	93	Zubkova E.V., Dvornichenko V.V. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphomas in Irkutsk region	
Кравцова О.В., Долгих В.В., Ильин В.П., Шолохов Л.Ф., Гребенкина Л.А. Комплексная оценка репродуктивного здоровья школьников, проживающих в г. Иркутске	97	Kravtsova O.V., Dolgikh V.V., Ilyin V.P., Sholohov L.F., Grebenkina L.A. Integrated estimation of reproductive health in schoolgirls of Irkutsk	

Organization of public health service

Маланова А.Б., Цыбикова Л.Б., Лещенко О.Я., Сутурина Л.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу женских половых органов в республике Бурятия за период 2003 – 2011 гг.	101	<i>Malanova A.B., Zibikova L.B., Leshenko O.Y., Sutu- rina L.V. The epidemiology of genital tuberculosis in Republic of Buryatia during 2003 – 2011</i>
Попова Н.В., Лещенко О.Я., Сутурина Л.В. Ре- зультаты активного выявления генитального туберкулеза при женском бесплодии	104	<i>Popova N.V., Leshchenko O.Y., Suturina I.V. Some results of active detection of genital tuberculosis in infertile women</i>
Протопопова Н.В., Мыльникова Ю.В., Дружини- на Е.Б., Огареева Е.В. Реализация федеральных и областных программ для лечения бесплодия в браке	107	<i>Protopopova N.V., Mylnicova Y.V., Druzhinina E.B., Odareeva E.V. Realization of federal and regional programs of infertility treatment</i>

Обзоры литературы

Reviews of literature

Гуляева Л.Ф., Красильников С.Э. Молекулярные механизмы канцерогенеза эндометрия	110	<i>Gulyaeva L.F., Krasilnikov S.E. Molecular mecha- nisms of endometrial carcinoma</i>
Жукова Д.Я., Ковальская Г.Н., Ионушене С.В. Во- просы эффективности и безопасности анти- бактериальных лекарственных средств при беременности	116	<i>Zhukova D.Y., Kovalskaya G.N., Ionoushene S.V. Some aspects of effectiveness and safety of antibacterial drugs in pregnancy</i>
Иловайская И.А. Опухолевые и неопухолевые за- болевания гипофиза и репродуктивная система	120	<i>Ilovayskaya I.A. Tumoral and non tumoral pituitary lesions and reproductive system</i>
Иловайская И.А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпро- лактинемии	127	<i>Ilovayskaya I.A. Modern approach to diagnostics and treatment of pathological hyperprolactinemia</i>
Неронова Н.А., Симонова Е.В., Жигалова Е.А., Бардаева Ю.М. Состояние микрофлоры уро- генитального тракта у половых партнеров при хроническом мочепооловом трихомониазе (об- зор литературы)	135	<i>Neronova N.A., Simonova E.V., Zhigalova E.A., Bardaeva Yu.M. Urogenital tract microflora in sexual partners with chronic genitourinary tricho- moniasis</i>
Правила оформления статей в «Бюллетень ВСНЦ СО РАМН»	141	<i>Rules of publication of articles in «Bulletin ESSC SB RAMS»</i>

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 575.17(571.53)

Е.В. Беляева, О.А. Первушина

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ
У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП

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

В статье представлены результаты генотипирования образцов крови детей русской и бурятской национальности по I/D полиморфизму генов *GSTM1*, *GSTT1* методом полимеразной цепной реакции. Установлено отсутствие этнических особенностей по частоте встречаемости изученных генотипов генов *GSTM1*, *GSTT1*.

Ключевые слова: полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз (*GSTM1*, *GSTT1*), этнос, дети

GLUTATHION-S-TRANSFERASE GENES POLYMORPHISM
IN THE DIFFERENT ETHNIC GROUPS OF CHILDREN

E.V. Belyaeva, O.A. Pervushina

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

The results of genotyping of blood samples of russian and buryat children on I/D polymorphism of *GSTM1*, *GSTT1* genes by polymerase chain reaction are given. Absence of ethnic particularities in frequency deletion genotypes of *GSTM1*, *GSTT1* genes is shown in this article.

Key words: glutathion-S-transferase genes (*GSTM1*, *GSTT1*), ethnic, children

ВВЕДЕНИЕ

С завершением в 2003 г. международного проекта «Геном человека», в ходе которого были секвенированы и расшифрованы гены человека, во всем мире возрос интерес к молекулярно-генетическим исследованиям. В настоящее время продолжается изучение особенностей полиморфизма генов человека и других живых организмов. Результаты этих исследований позволяют по-новому взглянуть на эволюцию человека, проблемы этногенеза, т.е. происхождение рас и этнических групп. Кроме этого, полиморфизмы некоторых генов изучают в связи с наследственной предрасположенностью человека к различным заболеваниям [1, 6].

Под полиморфизмом понимают наличие нескольких вариантов одного гена. В отличие от мутаций, полиморфные варианты гена не подвергаются действию генетического отбора и широко распространены в популяции, с частотой более 1 %.

Полиморфизм генов второй фазы детоксикации исследуется наряду с другими генами — кандидатами, ассоциированными с развитием заболеваний, в том числе в репродуктологии [3–5].

Детоксикация является важным метаболическим процессом, преобразующим свободные радикалы в нетоксичные продукты, играет роль в обеспечении резистентности клеток к повреждающему действию продуктов перекисного окисления липидов, алкилированию белков [2]. Основными участниками (или ферментами) данного процесса

являются цитохромы P-450, N-ацетилтрансферазы и глутатион-S-трансферазы.

Гены суперсемейства глутатион-S-трансфераз — *GSTT1*, *GSTM1* и *GSTP1* характеризуются значительным популяционным полиморфизмом. Полиморфные варианты этих генов определяют различную ферментативную активность соответствующих белковых продуктов. Наличие в организме человека функционально ослабленных вариантов повышает восприимчивость организма к вредным воздействиям и, как следствие, к увеличению риска развития некоторых заболеваний.

Ген *GSTT1* кодирует аминокислотную последовательность фермента тета-1 глутатион S-трансферазы, который содержится в эритроцитах и участвует в очистке организма от многих ксенобиотиков (в частности, хлорметанов и других промышленных канцерогенов). В случае делеции, т.е. отсутствия обширных участков гена *GSTT1*, соответствующий фермент не образуется, в результате чего способность организма избавляться от некоторых вредных соединений значительно снижается. Это приводит к повышению риска развития различных форм рака, а также ишемической болезни сердца. Частота встречаемости делеционного варианта гена *GSTT1* в популяциях человека составляет 16–25 %.

Ген *GSTM1* кодирует аминокислотную последовательность фермента тета-1 глутатион S-трансферазы, которая играет существенную роль в инактивации электрофильных органических

веществ. Наибольшая экспрессия гена *GSTM1* наблюдается в печени, почках и желудке. В случае делеции гена *GSTM1* фермент тета-1 глутатион S-трансфераза не образуется, в результате чего способность организма избавляться от некоторых вредных соединений значительно снижается. Частота встречаемости делеционного варианта гена *GSTM1* в популяции составляет 40–45 %.

Полиморфизм генов семейства глутатион-S-трансфераз широко изучается в связи с предрасположенностью носителей «нулевых генотипов» к различным заболеваниям, при этом не достаточно изучены этнические особенности полиморфизмов этих генов, что послужило целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом нашего исследования были относительно здоровые дети (I и II группы здоровья) русской и бурятской национальности, в возрасте 14–17 лет, проживающие в пос. Баяндай Иркутской области. Набор подростков осуществлялся методом случайной сплошной выборки — проведением профилактических осмотров в школах. Всего в группе исследования 118 детей, из двух этногрупп: 54 ребенка из коренной бурятской и 64 из пришлой русской. Все дети были осмотрены врачами клиники НЦ ПЗСРЧ СО РАМН. Этническая принадлежность определялась с учетом фенотипических особенностей ребенка и данных генеалогического анамнеза. Сравнимые группы сопоставимы по полу и возрасту. В работе с группами детей и подростков соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.)).

Материалом для исследования полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков *GSTM1* и *GSTT1* служила ДНК, выделенная из образцов венозной крови, смешанной с антикоагулянтом. Выделение ДНК проводили сорбентным методом, набором реагентов для выделения «ДНК-Сорб-В», производитель ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Россия). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в автоматическом термочиклере «Терцик» исследована частота нулевых генотипов двух генов семейства глутатион-S-трансфераз *GSTM1* и *GSTT1*. Амплификацию осуществляли наборами реагентов для идентификации полиморфных маркеров *I/D* (инсерция/делеция), производитель «ГосНИИ генетика» (Россия). Детекцию продуктов амплификации осуществляли в 2%-ном агарозном геле, результаты электрофореза регистрировали и документировали с помощью системы компьютерного геледокументирования «GelDoc».

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft, USA) и Biostat. При сравнении частоты встречаемости генотипов между группами детей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено исследование *I/D* полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* у детей коренной и пришлой этногрупп, проживающих в поселке Баяндай Иркутской области. В обеих сравниваемых группах были обнаружены носители функциональных и нулевых генотипов.

Функциональными считают следующие генотипы: гомозиготный по нормальному аллелю *II* генотип и гетерозиготный *ID* генотип, т.к. у носителей этих вариантов генотипов присутствует фермент тета-1 глутатион S-трансфераза. Графически функциональный генотип принято изображать знаком + (есть фермент). У гомозиготных носителей по делетированному аллелю (генотип *DD*) фермент не образуется, такой генотип называют нулевым и изображают -0- (нет фермента).

Сравнительный анализ частоты встречаемости нулевых генотипов по *I/D* полиморфизму генов *GSTT1*, *GSTM1* не выявил значимых отличий в сравниваемых группах детей, хотя среди русских детей носители нулевых генотипов встречаются несколько чаще (табл. 1). Так, по гену *GSTM1* среди детей коренной этногруппы частота носительства нулевых генотипов составляет 48,1 %, а среди русских детей носители нулевых генотипов наблюдаются в 1,3 раза чаще, с частотой 60,9 % ($\chi^2 = 1,454$, d.f. = 1, $p = 0,228$). По гену *GSTT1* среди детей коренной этногруппы частота носительства нулевых генотипов составляет 22,2 %, среди русских детей носители нулевых генотипов встречаются также в 1,3 раза чаще, с частотой 18,8 % ($\chi^2 = 0,056$, d.f. = 1, $p = 0,812$).

Таблица 1
Распределение функциональных и нулевых генотипов генов *GSTM1* и *GSTT1* у детей двух этнических групп

Группы Генотипы	Буряты		Русские	
	n = 54	%	n = 64	%
GSTM1				
+	28	51,9	25	39,1
0/0	26	48,1	39	60,9
GSTT1				
+	42	77,8	52	81,2
0/0	12	22,2	12	18,8

Мы провели также сравнительный частотный анализ сочетанных вариантов генотипов генов *GSTT1*, *GSTM1* в сравниваемых группах детей. Обнаружено, что среди русских детей носители нулевых генотипов одновременно по двум генам *GSTT1*, *GSTM1* встречаются почти в 2 раза чаще, по сравнению с группой детей коренной этногруппы и наблюдаются с частотой 17,6 % и 9,2 % соответственно. Тем не менее, полученные различия не являются статистически значимыми ($p = 0,387$) (табл. 2).

Таблица 2
Сочетанное распределение функциональных и нулевых генотипов генов *GSTM1* и *GSTT1* у детей разных этнических групп

Варианты сочетания генотипов	Буряты (n = 54)		Русские (n = 17)	
	n	%	n	%
M1 + / T1 +	21	38,9	4	23,5
M1 + / T1 0	7	13	2	11,8
M1 0 / T1 +	21	38,9	8	47,1
M1 0 / T1 0	5	9,2	3	17,6

Таким образом, сравнительный анализ частотного распределения генов *GSTT1*, *GSTM1* у детей русской и бурятской национальности, проживающих в одинаковых климатогеографических условиях показал, что у коренного — бурятского населения частота функциональных генотипов выше. Это позволяет высказать предположение о том, что в процессе эволюции у коренного населения лучше сформировались адаптационные механизмы, позволяющие приспособиться к действию чужеродных веществ, по сравнению с русским — пришлым населением, у которого чаще встречаются «нулевые» генотипы по генам суперсемейства глутатион-S-трансфераз.

Наши результаты о варьировании частоты «нулевых генотипов» в различных этнических группах подтверждают исследования других авторов. При изучении полиморфизма глутатион-S-трансферазы *GSTM1* в этнических группах, проживающих в городах Рио-де-Жанейро и Бразилиа, была показана тенденция к снижению частоты «нулевых генотипов» в популяциях чернокожих жителей по сравнению с белыми [7]. Так, среди «черных» жителей Рио-де-Жанейро частота нулевого генотипа составляет 42 %, а среди «белых» — 49 % ($p = 0,06$).

Несмотря на то, что носительство «нулевого генотипа» по полиморфизму гена *GSTM1* для отдельного индивидуума является «рисковым», т.к. отсутствие фермента, участвующего в процессе детоксикации, повышает риск развития некоторых заболеваний, его частота в различных популяциях человека достаточно высока. Это может быть связано с тем, что большинство заболеваний, ассоциированных с носительством «нулевых» генотипов

генов глутатион-S-трансфераз, проявляется в более позднем возрасте, когда делетированные аллели уже переданы потомкам. Поэтому «нулевые» аллели и генотипы не попадают под действие биологического отбора и продолжают сохраняться в популяциях человека, встречаясь с большей или меньшей частотой в различных этнических группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования показали, что при сравнении детей русской и бурятской национальностей по частоте встречаемости «нулевых генотипов» генов семейства глутатион-S-трансфераз *GSTT1*, *GSTM1* не выявлены статистически значимые различия. Таким образом, *I/D* полиморфизм генов *GSTT1*, *GSTM1* не имеет этнических особенностей в изученных группах детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. — СПб.: Н-Л, 2009. — 527 с.
2. Геном человека и гены «предрасположенности»: Введение в предиктивную медицину / В.С. Баранов [и др.] // СПб.: Интермедика, 2000. — 263 с.
3. Изменчивость генов детоксикации при нарушениях репродуктивной функции у женщин / В.А. Шенин [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2009. — Т. 39—40, № 4—5. — С. 198—200.
4. Изменчивость генов системы детоксикации *GSTT1* и *GSTM1* у женщин с бесплодием, проживающих в Восточной Сибири / А.В. Лабыгина [и др.] // Амбулаторно-поликлиническая практика-платформа женского здоровья : тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции Москва, 2009 г. — С. 145—146.
5. Полиморфизм генов системы детоксикации у женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием / В.А. Шенин [и др.] // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2009. — № 2 (66). — С. 74.
6. Спицин В.А. Экологическая генетика человека. — М.: Наука, 2008. — 503 с.
7. Hatagima A., Nazare Klautau-Guimaraes M., Penalva da Silva F. Cabello Glutathione S-Transferase M1(*GSTM1*) polymorphism in two Brazilian populations // Genet. Mol. Biol. — 2000. — Vol. 23. — N 4.

Сведения об авторах

Беляева Елена Владимировна — м.н.с. лаборатории социально-значимых инфекций в репродуктологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел. (3952)292207, E-mail: belyeva_irk@mail.ru)

Первушина Оксана Александровна — м.н.с. лаборатории социально-значимых инфекций в репродуктологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел. (3952)292207, E-mail: oxana111088@mail.ru)

Н.А. Болдонова, Е.Б. Дружинина, Ю.В. Мыльникова, Л.И. Машакевич, Е.В. Одареева

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДИКИ ТРАНСВАГИНАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ С ПРОМЫВАНИЕМ Фолликулов в ЦИКЛАХ ЭКО

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (Иркутск)

«Бедный» ответ яичников в стандартных протоколах ЭКО приводит к затруднению или даже невозможности обеспечения этапа переноса эмбрионов. Методика трансвагинальной пункции с промыванием фолликулов буферным раствором проводится у пациенток со слабым ответом яичников на гонадотропную стимуляцию. Проведен анализ данной методики на примере 495 начатых лечебных циклов в программе ЭКО. В процессе контролируемой овариальной стимуляции у пациенток с промыванием фолликулов получено меньшее количество зрелых яйцеклеток и эмбрионов, однако частота наступления беременности сопоставима с общими результатами ЭКО.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, «бедный» овариальный ответ, промывание фолликулов, частота наступления беременности

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF A TECHNIQUE OF TRANSVAGINAL PUNCTURES OF OVARIES WITH WASHING OF FOLLICLES IN IVF CYCLES

N.A. Boldonova, E.B. Druzhinina, Y.V. Mylnikova, L.I. Maschakevich, E.V. Odareeva

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Irkutsk

«Poor» ovarian response in standard IVF protocols leads to the difficulty or even impossibility of ensuring the stage of transfer of embryos. A technique of transvaginal puncture with washing of follicles by buffer solution is performed in patients with «poor» ovarian response. This article presents the analysis of TVP in 495 IVF initiated treatment cycles. A smaller number of mature oocytes and embryos are received in the process of controlled ovarian hyperstimulation in patients with washing of follicles, however, the possibility of pregnancy is comparable to the overall IVF results.

Key words: in-vitro fertilization, «poor» ovarian response, washing of follicles, the possibility of pregnancy

В настоящее время продолжается дальнейшее совершенствование и развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) благодаря постоянному прогрессу в области фармакологии, биохимии и эмбриологии [5]. Основой успешного выполнения программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является получение большого числа полноценных овуляторных ооцитов, для реализации которых используют различные схемы медикаментозной стимуляции суперовуляции. Обоснованность назначения индукторов овуляции связана с тем, что вероятность созревания одновременно нескольких фолликулов в спонтанных овуляторных циклах составляет не более 5–10 %, тогда как в стимулированных циклах развитие двух и более фолликулов достигается в 35–60 % случаев [8]. При проведении контролируемой овариальной стимуляции (КОС) предпочтение отдается наиболее эффективным, безопасным и экономичным препаратам и схемам их применения, однако вторжение в сложный механизм фолликулогенеза приводит к нарушению его физиологической цикличности и этапности [5]. Трудно объяснимыми или необъяснимыми до настоящего времени являются феномены «бедного» или неадекватного ответа яичников, крайним проявлением которого является синдром «пустых» фолликулов [3].

До недавнего времени вопрос о целесообразности промывания фолликулов в случае неполучения

ооцитов широко дискутировался, так как считалось, что после процедуры промывания способность ооцитов к оплодотворению и последующему развитию снижается, в то время как продолжительность процедуры существенно увеличивается и отрицательно сказывается на последующих этапах ЭКО. В настоящее время в большинстве клиник принято промывать фолликулы только в тех случаях, когда их число незначительно (менее 8) [1]. В 2009–2011 гг. в практику отделения ВРТ Областного перинатального центра (ОПЦ) г. Иркутска была внедрена методика трансвагинальной пункции (ТВП) с промыванием фолликулов буферным раствором у пациенток со слабым ответом яичников на гонадотропную стимуляцию. В 2010 году данная методика применялась в 32,7 % случаев (от количества начатых лечебных циклов), в 2011 году — в 47,3 % случаев.

Целью нашего исследования явилась оценка проведения ТВП с промыванием фолликулов у пациенток с различным ответом яичников на контролируемую овариальную стимуляцию для повышения эффективности циклов ЭКО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен анализ 495 начатых лечебных циклов в программе ЭКО за 2011 год на базе отделения ВРТ ОПЦ города Иркутска. Исследуемая группа женщин с промыванием фолликулов во

время трансвагинальной пункции ($n = 234$) составила 47,3 % от общего количества начатых циклов, группу клинического сравнения составили 261 пациентка без промывания фолликулов. Оценивались такие параметры, как возраст, причина и вид бесплодия, номер попытки ЭКО, схемы контролируемой овариальной стимуляции и дозы гонадотропинов в лечебных циклах, эмбриологический этап, причины отмены переноса эмбрионов, синдром гиперстимуляции яичников, частота наступления беременности (ЧНБ).

Трансвагинальная пункция яичников осуществлялась по стандартной методике через 36 ч после введения овуляторной дозы ХГЧ с применением двухпросветных игл фирмы СООК. Промывание фолликулов проводилось буферным раствором Flushing Medium фирмы «ORIGIO» (MediCult Media) в объеме, не превышающем объем отобранной фолликулярной жидкости. Показаниями к промыванию фолликулов служили: менее 8 фолликулов диаметром 17 мм к моменту введения овуляторной дозы ХГ в процессе контролируемой овариальной стимуляции, синдром «пустого» фолликула (СПФ) и «бедный» овариальный ответ или СПФ в предыдущих попытках ЭКО. Культивирование гамет и эмбрионов осуществлялось на линейке сред фирмы «ORIGIO» (MediCult Media) в четырехлуночных планшетах «Nunc», в CO_2 -инкубаторе ThermoForma. Перенос эмбрионов проводился по стандартной методике. Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка выполнялась в пакете программ Statistica for Windows v. 6.1 (StatSoft, USA, 2000). Использовались программы дескриптивной статистики, сравнения показателей двух групп по F-критерию Фишера, T-критерию Стьюдента и U-критерия Манна – Уитни; критерия χ^2 . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследованиями установлено, что определенная роль в формировании слабого ответа яични-

ков на гонадотропную стимуляцию в программах ЭКО отводится возрастному фактору пациенток, так как в возрасте старше 35 лет снижается овариальный резерв, ухудшается качество ооцит/эмбрионов, а также нарушается морфология эндометрия, что обусловлено несбалансированным действием эстрогенов и прогестерона [2, 3, 5, 6, 9]. Нами был проведен анализ зависимости ЧНБ от возраста пациенток с промыванием фолликулов в процессе ТВП и без промывания. В исследуемую группу пациенток с промыванием фолликулов достоверно чаще входили женщины позднего репродуктивного периода (35 лет и старше), чем в группу клинического контроля без промывания фолликулов, 54,7 – 26,1 % случаев соответственно ($z_{1-2} = 7,4$; $p_{1-2} < 0,00$). Однако частота наступления беременности в обеих группах пациенток у данной возрастной категории женщин не имела статистически значимых отличий, 22,3 – 29,4 % случаев соответственно. ЧНБ у пациенток моложе 34 лет в обеих группах также статистически не различалась (27,4 – 28,0 %).

Хроническая ановуляция – фактор бесплодия, когда нарушаются оогенез, стероидогенез, секреторная трансформация эндометрия, процесс имплантации и течение ранних сроков беременности. На фоне трубного и мужского факторов бесплодия очень часто функция яичников остается неизменной и отмечается достаточный овариальный резерв. Нами была проанализирована зависимость ЧНБ от причины бесплодия и сопутствующих гинекологических заболеваний у пациенток с промыванием фолликулов в процессе ТВП и без.

Проведенный анализ показал, что в исследуемой группе женщин достоверно реже отмечается мужской фактор бесплодия и составляет 24,4 % случаев, чем в группе клинического сравнения (33,7 %) ($z_{1-2} = 2,2$; $p_{1-2} < 0,00$). Однако частота хронической ановуляции, обусловленной синдромом истощенных яичников (СИЯ), в группе исследования с промыванием фолликулов достоверно выше (7,7 % случаев), чем в группе клинического сравнения (0,8 %) ($z_{1-2} = 3,7$; $p_{1-2} < 0,00$). СИЯ сопровождается

Таблица 1
Частота наступления беременности в зависимости от причин бесплодия и сопутствующих гинекологических заболеваний

Показатели	Группа с промыванием фолликулов ($n = 234$)				Группа без промывания ($n = 261$)			
	Всего		ЧНБ		Всего		ЧНБ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Трубный фактор	176	75,2	44	25,0	185	70,9	54	29,2
Мужской фактор	57	24,4*	16	28,1	88	33,7*	25	28,4
Хроническая ановуляция, обусловленная СИЯ	18	7,7*	3	16,7	2	0,8*	–	–
Хроническая ановуляция, не связанная с СИЯ	22	9,4	4	18,2	32	12,3	7	21,9
Эндометриоз	50	21,4*	8	16,0*	28	10,7*	8	28,6*
Миома матки	37	15,8*	8	21,6	19	7,3*	3	15,8

Примечание: * – $p < 0,05$.

преждевременным дефицитом фолликулярного аппарата, что в процессе КОС приводит к «бедному» овариальному ответу, что объясняет полученные результаты. Следует отметить, что ЧНБ у пациенток с хронической ановуляцией, обусловленной СИЯ, отмечена в 16,7 % случаев, в группе клинического контроля наступление беременности не зарегистрировано.

Эндометриоз является одной из основных причин в структуре женского бесплодия и диагностируется у фертильных женщин в среднем в 6–7 % случаев, а у пациенток с бесплодием в 20–47,8 %. Нарушение репродуктивной функции у женщин с эндометриозом связано с анатомическими изменениями органов малого таза (окклюзия маточных труб, спаечная деформация фимбрий, полная изоляция яичников перивариальными адгезиями, прямое повреждение тканей яичников эндометриодными кистами); нарушениями функции системы гипоталамус – гипофиз – яичники – органы-мишени, что ведет к формированию ооцитов со сниженной способностью к оплодотворению; функциональной неполноценностью эндометрия [4]. В исследуемой группе женщин с промыванием фолликулов эндометриоз диагностировался в 21,4 % случаев, что достоверно чаще, чем в группе контроля – 10,7 % ($z_{1-2} = 3,1$; $p_{1-2} < 0,002$). Однако ЧНБ в обеих группах не имела статистически значимых отличий (16,0–28,4 % случаев).

Миома матки – доброкачественная, гормонально контролируемая опухоль мышечных элементов мезенхимального происхождения репродуктивного возраста (в основном 30–45 лет), развивающаяся на фоне выраженной активности яичников под действием как эстрогенов, так и прогестерона. В группе пациенток с промыванием фолликулов миома матки диагностировалась в 15,8 % случаев, что достоверно чаще, чем в группе без промывания (7,3 %) ($z_{1-2} = 2,8$; $p_{1-2} < 0,005$). Однако ЧНБ в обеих группах статистически не различалась (21,6–15,8 % случаев).

Проведенный выше анализ причин бесплодия и структуры гинекологических заболеваний показал, что в исследуемой группе женщин с промыванием фолликулов хроническая ановуляция, обусловленная СИЯ, регистрировалась более чем в 9 раз, а эндометриоз и миома матки – более чем в 2 раза чаще, чем в группе клинического сравнения. Соответственно эти нозологические формы можно от-

нести к факторам риска по возникновению слабого ответа у пациенток в программах ЭКО.

Нами был проведен анализ ЧНБ в зависимости от вида бесплодия у пациенток с промыванием фолликулов и без. Выявлено, что частота первичного и вторичного бесплодия в обеих группах пациенток статистически не отличается. Однако у пациенток исследуемой группы с промыванием фолликулов достоверно чаще отмечено вторичное (62,0 % случаев), чем первичное бесплодие (38,0 %) ($z_{1-2} = 5,1$; $p_{1-2} < 0,00$). ЧНБ у пациенток обеих групп с вторичным бесплодием не имела статистически значимых отличий и составляла 26,9 % – 26,1 % случаев соответственно. Однако ЧНБ у пациенток исследуемой группы с первичным бесплодием отмечалась достоверно ниже, чем в группе контроля (21,3–31,9 % соответственно), что, возможно, объясняется возрастом пациенток ($z_{1-2} = 2,5$; $p_{1-2} < 0,00$). Основываясь на полученных данных, можно предположить сохранность фолликулогенеза у женщин с вторичным бесплодием и эффективности промывания фолликулов в процессе ТВП у данной группы пациенток.

Из таблицы видно, что в исследуемую группу пациенток с промыванием фолликулов в процессе ТВП достоверно чаще входят женщины с повторными попытками ЭКО, чем в группу контроля ($z_{1-2} = 4,0$; $p_{1-2} < 0,00$). ЧНБ в группе исследования достоверно выше отмечается у пациенток с 3-й и более попытками ЭКО (34,1 % случаев), чем у пациенток с 1-й и 2-й попытками (23,0 % и 21,9 % соответственно).

Известно, что схема контролируемой овариальной стимуляции влияет на эффективность программ ЭКО. При слабом ответе яичников актуальной задачей становится не только разработка, но и выбор из уже существующих более эффективных протоколов стимуляции суперовуляции [3, 5]. Мы провели анализ ЧНБ в зависимости от протокола, используемого в циклах с промыванием фолликулов и без.

Проведенный анализ схем КОС показал, что в исследуемой группе пациенток достоверно чаще использовались схемы с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) в коротком протоколе (47,0 % случаев), чем в группе контроля (37,5 %) ($z_{1-2} = 2,0$; $p_{1-2} < 0,041$). По данным литературы схемы с супрессией гипофиза ант-ГнРГ приводят к уменьшению числа пунктированных ооцитов

Таблица 2

Частота наступления беременности в зависимости от номера попытки ЭКО

Показатели	Группа с промыванием фолликулов (n = 234)				Группа без промывания (n = 261)			
	Всего		ЧНБ		Всего		ЧНБ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1-я попытка	126	53,8*	29	23,0	187	71,6*	54	28,9
2-я попытка	64	27,4*	14	21,9	45	17,2*	12	26,7
3-я и больше	44	18,8*	15	34,1	29	11,1*	10	34,5

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 3

ЧНБ в зависимости от применяемой схемы стимуляции суперовуляции

Схема стимуляции овуляции	Группа с промыванием фолликулов (n = 234)				Группа без промывания (n = 261)			
	Всего		ЧНБ		Всего		ЧНБ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ант-ГнРГ	124	53,0	33	26,6	163	62,5	49	30,1
а-ГнРГ	110	47,0*	26	23,6	98	37,5*	25	25,5
Р-ФСГ	79	33,8*	25	31,6	177	67,8*	53	29,9
ЧМГ; ЧМГ + р-ФСГ	155	66,2*	33	21,3	84	32,2*	21	25,0

Примечание: * – $p < 0,05$.

(в среднем на 1 – 2), что является существенным в условиях слабого овариального ответа [7, 8, 10]. Поэтому наши предпочтения в сторону а-ГнРГ у пациенток со слабым ответом согласуются с мнением ряда авторов, а отсутствие статистических различий в ЧНБ в обеих группах при использовании а-ГнРГ (23,6 – 25,8 % случаев соответственно) может свидетельствовать об эффективности методики промывания фолликулов у данной группы пациенток. В исследуемой группе достоверно чаще использовались схемы с человеческим менопаузальным гонадотропином (66,2 % случаев), чем в группе контроля (32,2 %) ($z_{1-2} = 7,5$; $p_{1-2} < 0,00$). Однако ЧНБ в обеих группах при использовании ЧМГ статистически не различалась (21,3 – 25,0 % случаев соответственно). В состав ЧМГ входят высокоочищенные как фолликулостимулирующий (ФСГ), так и лютеинизирующий гормоны (ЛГ). По данным литературы снижение концентрации ЛГ в сыворотке крови ниже порогового уровня способствует нарушению адекватного стероидогенеза, ухудшает качество ооцит/эмбрионов, что приводит к уменьшению частоты имплантации, увеличению частоты раннего прерывания беременности [2, 6, 10, 12]. По мнению К.В. Краснопольской с соавт. [3], частота «бедного» ответа при использовании всех схем стимуляции при однократном применении в лечебных циклах составляет 6,7 – 20,7 %. Среди пациенток с «бедным» ответом в первой попытке ЭКО частота его при повторном использовании

того же протокола стимуляции суперовуляции возрастает до 84,5 %. По нашим данным в группе пациенток с промыванием фолликулов (со слабым овариальным ответом) в циклах ЭКО преимущественно используются модифицированные протоколы (с ЧМГ), а отсутствие статистических различий в частоте наступления беременности в группе контроля свидетельствует об эффективности методики промывания фолликулов.

Единого мнения о тактике проведения циклов ЭКО у пациенток с «бедным» ответом на стандартные дозы гонадотропинов не существует. Считается оправданным применять гонадотропины в повышенных дозах (300 до 600 МЕ/сут) [3, 5]. Нами были проанализированы стартовые и курсовые дозы гонадотропинов в циклах с промыванием фолликулов и без. Анализ показал, что средние стартовые дозы гонадотропинов у пациенток исследуемой группы с промыванием фолликулов и у пациенток контрольной группы не имели статистически значимых различий и составляли $210,9 \pm 41,8$ ÷ $185,0 \pm 41,8$ МЕ соответственно. Однако средняя курсовая доза гонадотропинов в исследуемой группе достоверно больше, чем в группе контроля, $2427,9 \pm 1058,8$ ÷ $1886,8 \pm 1044,1$ МЕ соответственно, что, очевидно, связано с неадекватным ростом фолликулов в процессе КОС. Возможно, в исследуемой группе пациенток с промыванием фолликулов следует увеличить стартовую дозу гонадотропинов. Средняя продол-

Таблица 4

Показатели эмбриологического этапа в циклах с промыванием фолликулов и без

Показатели	Группа с промыванием фолликулов (n = 234)	Группа без промывания (n = 261)
Среднее кол-во пунктированных фолликулов	$5,3 \pm 6,8$	$12,3 \pm 16,8$
Среднее кол-во полученных яйцеклеток	$3,7 \pm 5,0$	$9,0 \pm 5,0$
Среднее кол-во зрелых яйцеклеток	$3,4 \pm 4,3$	$7,9 \pm 4,3$
Среднее кол-во незрелых яйцеклеток	$0,3 \pm 1,0$	$0,8 \pm 1,0$
Среднее кол-во полученных эмбрионов	$2,8 \pm 3,5$	$6,3 \pm 3,5$
Процент оплодотворения	82,3 %	79,7 %
Среднее кол-во криоэмбрионов	$0,4 \pm 2,5$	$2,2 \pm 2,5$
ЧНБ	58 (24,8 %)	76 (29,1 %)

Примечание: * – $p < 0,05$.

жительность гонадотропной стимуляции в обеих группах статистически не различалась ($9,7 \pm 2,5 \div 9,3 \pm 2,2$ дней соответственно).

В программах ЭКО лишь большое число получаемых фолликулов (8–12) и, как следствие, ооцитов (6–10) и эмбрионов (5–8) позволяет отобрать для переноса наилучшие по качеству эмбрионы и при этом в достаточном количестве (оптимально — 3). При общем же числе полученных эмбрионов от 1 до (редко) 3 (при «бедном» ответе) проблема отбора наиболее качественных эмбрионов становится практически неразрешимой. На практике это приводит к тому, что приходится использовать для переноса эмбрионы, не выбранные в качестве лучших из большого числа имеющихся, а те, «что есть», или вообще прерывать лечебный цикл при наличии в них очевидных дефектов раннего эмбриогенеза (отсутствие дробления, морфологические дегенеративные признаки) [3, 5]. Мы провели анализ эмбриологического этапа ЭКО у пациенток с промыванием фолликулов и без.

Анализ показал, что среднее количество полученных эмбрионов в исследуемой группе пациенток с промыванием фолликулов (слабым овариальным ответом) меньше, чем в группе контроля, $2,8 \pm 3,5 \div 6,3 \pm 3,5$ соответственно. Однако процент оплодотворения и ЧНБ в обеих группах не имели статистически значимых различий, что свидетельствует об эффективности методики промывания фолликулов и хорошем качестве полученных ооцитов и эмбрионов в исследуемой группе пациенток.

ВЫВОДЫ

1. Методика трансвагинальной пункции с промыванием фолликулов в программах ЭКО чаще проводится пациенткам позднего репродуктивного периода (35 лет и старше).
2. Синдром истощенных яичников, эндометриоз, миома матки являются факторами риска по возникновению «бедного» (слабого) овариального ответа у пациенток в программах ЭКО и требуют проведения ТВП фолликулов с промыванием буферным раствором.
3. Методика ТВП с промыванием фолликулов чаще проводится пациенткам с вторичным бесплодием, что является эффективным.
4. Эффективность программ ЭКО увеличивается с каждой последующей попыткой.
5. Предпочтительнее использовать схемы с а-ГнРГ и ФСГ в сочетании с ЧМГ;
6. Рекомендовано использование больших стартовых доз гонадотропинов у пациенток со слабым овариальным ответом.
7. Эмбриологический этап характеризуется получением меньшего числа зрелых ооцитов у пациенток группы исследования, однако процент оплодотворения и ЧНБ сопоставимы с группой клинического сравнения, что свидетельствует об эффективности методики ТВП с промыванием фолликулов буферным раствором.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аншина М.Б. ВРТ: прошлое, настоящее, будущее // Проблемы репродукции. — 2002. — № 3. — С. 6–15.
2. Краснополянская К.В., Калугина А.С. Значение лютеинизирующего гормона при контролируемой суперовуляции гонадотропинами в программах экстракорпорального оплодотворения // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 1. — С. 3–8.
3. Краснополянская К.В., Калугина А.С. Феномен «бедного» ответа яичников на стимуляторы суперовуляции в программах ЭКО: обзор литературы // Проблемы репродукции. — 2004. — № 1. — С. 51–58.
4. Крстич Е.В., Краснополянская К.В., Кабанова Д.И. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 2. — С. 48–53.
5. Кулаков В.И. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. — М., 2004. — 781 с.
6. Мамедова Н.Р., Назаренко Т.А. Препараты, содержащие лютеинизирующий гормон, в программах ВРТ (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2011. — № 3. — С. 50–55.
7. Милютина М.А. Экстракорпоральное оплодотворение у пациенток со сниженным ответом яичников на стимуляцию суперовуляции // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 3. — С. 26–28.
8. Назаренко Т.А., Смирнова А.А. Индукция моно- и суперовуляции. Оценка овариального резерва, ультразвуковой и гормональный мониторинг // Проблемы репродукции. — 2004. — № 1. — С. 36–42.
9. Палиева Н.В. Тактика ведения больных с синдромом «пустых» фолликулов в программах экстракорпорального оплодотворения : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Р/нД., 2005. — С. 28–35.
10. Andersen N., Humaidan P., Fried G. Nordic rLH study group. Addition of rLH (Luvris) to rFSH during the final days of follicular maturation in IVF/ICSI treated patients. A Nordic randomized multicenter trial // Abstracts of the 22nd Annual Meeting of the ESHRE. Prague. — 2006. — P. 154.
11. Brook N., Makrigiannakis A., Trew G. A prospective analysis of the use of gonadotropin releasing hormone antagonists in women with a history of poor ovarian response in previous assisted reproduction cycles // Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 16. Abstract Book 1. — P. 92.
12. Durnerin C.I., Erb K., Fleming R. Effects of recombinant LH treatment on folliculogenesis and responsiveness to FSH // Human reproduction. — 2008. — Vol. 23, N 2. — P. 421–426.
13. Ferraretti A.P., Gianoroli L., Balicchia B. GnRH antagonists in poor responders undergoing ART // Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 16, Abstract Book 1. — P. 148–149.
14. Galey-Fontaine J., Cedrin-Durnerin I., Chaibi R. Does age affect pregnancy rate in poor

responders? // Hum. Reprod. — 2002. — Vol. 17, Abstract Book 1. — P. 156.

15. Tur-Kaspa I., Ezcurra D. Применение антагониста ГнРГ цетрореликса для подавления

гипофиза в рамках современных вспомогательных репродуктивных технологий // Клиническая фармакология и терапия. — 2010. — Т. 19, № 1. — С. 44 — 48.

Сведения об авторах

Болдонова Наталья Александровна — аспирант кафедры перинатальной и репродуктивной медицины, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 8(3952)407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Дружинина Елена Борисовна — заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ ГУЗ ИОКБ, доктор медицинских наук, ассистент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 8(3952)407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Мыльникова Юлия Владимировна — врач акушер-гинеколог, отделение вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ ГУЗ ИОКБ, кандидат медицинских наук, (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 8(3952)407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Мацакевич Любовь Ивановна — врач акушер-гинеколог, кандидат медицинских наук, отделение вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ ГУЗ ИОКБ (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 8(3952)407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Одареева Елена Владимировна — доцент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», кандидат медицинских наук (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 8(3952)407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

И.И. Коваленко ¹, Л.В. Сутурина ^{1,2}

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕСТАГЕНОВ У ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ И ГИПЕРПОЛИМЕНОРЕЕЙ

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

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (Иркутск)

В статье представлены результаты проспективного нерандомизированного сравнительного исследования клинической эффективности гестагенов в параллельных группах женщин с миомой матки и гиперполименореей. Установлено, что в коррекции гиперполименореи у женщин репродуктивного возраста с миомой матки к 3-му месяцу лечения эффективна как левоноргестрел-содержащая внутриматочная система, так и применение 20 мг дидрогестерона во второй фазе менструального цикла.

Ключевые слова: миома матки, левоноргестрел-содержащая внутриматочная система, дидрогестерон

CLINICAL EFFICACY OF GESTAGENS IN PATIENTS WITH UTERINE MYOMA AND HYPERPOLYMENORRHEA

I.I. Kovalenko ¹, L.V. Suturina ^{1, 2}

¹ Scientific center of family health and human reproduction, Siberian branch of Russian academy of medical sciences, Irkutsk

² Irkutsk state medical academy of postgraduate education, Irkutsk

The article presents the results of prospective non-randomised comparative study of clinical efficacy of gestagens in parallel groups of women with uterine myoma and hyperpolymenorrhea. It was shown that by the 3d month of treatment LNG-releasing intrauterine system in women of reproductive age is so effective in hyperpolymenorrhea correction as usage 20 mg of dydrogesterone in the 2nd phase of menstrual cycle.

Key words: uterine myoma, LNG-releasing intrauterine system, dydrogesterone

ВВЕДЕНИЕ

Ухудшение состояния репродуктивного здоровья населения России — это одна из наиболее острых медико-социальных проблем. В последние годы увеличилась распространенность миомы матки — заболевания, которое является частой причиной хирургических вмешательств у женщин репродуктивного возраста и встречается у 25—30 % женщин [5]. По данным зарубежных авторов средняя частота выявления данного заболевания также составляет около 30 % [11, 13]. В настоящее время известны случаи возникновения миомы у 20—25-летних женщин, еще не реализовавших свои репродуктивные планы [14].

При отсутствии показаний к оперативному лечению основной задачей консервативной медикаментозной терапии больных с миомой матки является стабилизация и достижение регресса размеров миомы и устранение основных клинических симптомов заболевания, к которым, прежде всего, относится гиперполименорея [2, 5, 7].

Из опубликованных результатов рандомизированных клинических исследований известно, что лекарственными средствами, эффективно влияющими на размеры миоматозных узлов, являются агонисты рилизинг-гормонов гонадотропинов, антигестагены и внутриматочная система, содержащая левоноргестрел [16, 19, 20].

Введение левоноргестрел-рилизинг-системы в полость матки, наряду с коррекцией гиперполименореи, приводит к стойкой стабилизации или уменьшению размеров миомы матки и миоматозных узлов [8, 15, 17, 21].

Использование данной внутриматочной системы приводит к снижению объема и длительности менструаций, нормализации гемоглобина, а также к существенному облегчению болевого синдрома у женщин с дисменореей [3, 6, 12].

Именно эти эффекты стали основанием для применения левоноргестрел-рилизинг-системы у больных менометроррагией, ассоциированной с миомой матки и аденомиозом [18].

Кроме того, в клинической практике для симптоматического лечения гиперменструального синдрома у пациенток с миомой матки применяют синтетические и полусинтетические аналоги прогестерона, позволяющие обеспечивать адекватный контроль за менструальным циклом [3, 9].

Цель: установить клиническую эффективность гестагенов у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки и гиперполименореей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное нерандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст (от 18 до 45 лет), наличие миомы матки, инерстициально-субсерозной локализации, с небольшими размерами узлов (до 2,5—3 см), гиперполименореи, отсутствие злокачественных новообразований, декомпенсированных психических, неврологических, сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний средней и тяжелой степени тяжести, инфекционных болезней, острых

заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, а также обострений хронических заболеваний, отсутствие атипической гиперплазии эндометрия, отсутствие эндометриоза (аденомиоза) матки III – IV степени.

Критерии исключения из исследования: наличие злокачественных новообразований, декомпенсированных психических, неврологических, сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний средней и тяжелой степени тяжести, инфекционных болезней, острых заболеваний желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, а также обострений хронических заболеваний, миоматозные узлы больше 3 см в диаметре, субмукозная форма миомы матки, хроническая постгеморрагическая анемия, быстрый рост опухоли, субсерозный узел на тонком основании (ножке) в связи с высоким риском перекрута и развития некроза, нарушение функции соседних органов, шеечная миома матки, сочетание миомы с другими заболеваниями матки и придатков, требующими хирургического вмешательства, некроз узла, прием гормональных и антигормональных препаратов в течение 3-х месяцев перед включением в исследование.

Обследовано 36 женщин с миомой матки и гиперполименореей, средний возраст обследованных составил $35,6 \pm 1,19$ лет. При распределении на подгруппы с различными протоколами лечения использован принцип «копия – пара», однако принималась во внимание реализованность репродуктивной функции и потребность в контрацепции. В результате группы распределились следующим образом:

подгруппа 1 – 13 пациенток с миомой матки (средний возраст $38,6 \pm 1,32$ лет), отказавшихся от лечения (группа наблюдения);

подгруппа 2 – 10 пациенток с миомой матки (средний возраст $37,9 \pm 2,14$ лет), которым была введена левоноргестрелсодержащая внутриматочная система («Мирена»®, «Байер Шеринг Фарма», Финляндия);

подгруппа 3 – 13 пациенток с миомой матки (средний возраст $33,8 \pm 1,68$ лет), которые принимали дидрогестерон («Дюфастон»®, «Эббот Продакт ООО», Россия) по 20 мг на 16 – 25 дни цикла.

Методы исследования включали: анкетирование и анализ медицинской документации, общеклиническое исследование, гинекологическое бимануальное обследование, УЗИ органов малого таза), которые проводились до начала лечения и через 3 месяца.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета приклад-

ных программ StatSoft Statistica 6.0 StatSoft Inc. (США) (правообладатель лицензии НЦ ПЗСиРЧ СО РАМН). Для оценки значимости различий частоты выявления клинических симптомов до и после лечения вычисляли относительный риск (ОР) – отношение частоты изучаемого исхода в группе вмешательств к его частоте в группе контроля – по формуле:

$$OP = \frac{\text{частота исходов в группе вмешательства}}{\text{частота исходов в группе контроля}}$$

Значения ОР от 0 до 1 соответствуют снижению риска наличия клинического симптома, более 1 – его увеличению. ОР равный 1 означает отсутствие эффекта от лечения.

При оценке динамики клинических симптомов подгруппы женщин с различными протоколами лечения рассматривали как связанные выборки [1, 4], а для оценки значимости изменений использовали критерий Макнимара [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По частоте гиперполименореи, локализации и размеров узлов до начала лечения все женщины в подгруппах с миомой матки были сопоставимы.

При оценке динамики клинических симптомов через 3 месяца от начала лечения отмечено существенное снижение частоты гиперполименореи в подгруппах женщин с использованием левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы и с применением дидрогестерона во 2-й фазе менструального цикла, тогда как у пациенток с миомой матки, отказавшихся от медикаментозного лечения, частота гиперполименореи не изменилась (табл. 1).

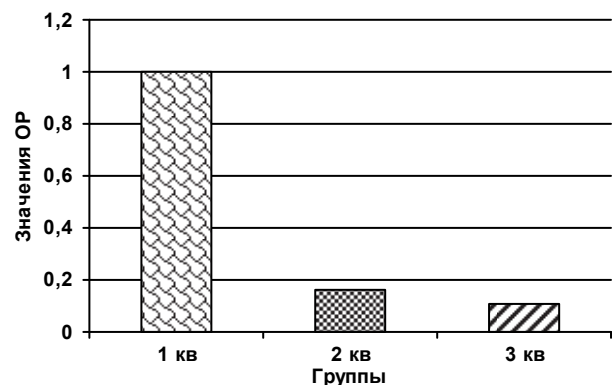


Рис. 1. Относительный риск сохранения гиперполименореи после курса лечения гестагенами в подгруппах женщин с миомой матки.

Таблица 1

Частота гиперполименореи у обследованных женщин в динамике лечения

Гиперполименорея	Подгруппа 1 (Наблюдение) <i>n</i> = 13	Подгруппа 2 (Левоноргестрелсодержащая ВМС) <i>n</i> = 10	Подгруппа 3 (Дидрогестерон) <i>n</i> = 13
До лечения	61 (8)	50 (5)	30 (4)
После лечения	61 (8)	10 (1)	23 (3)
Значимость различий, <i>p</i> McNemar	<i>p</i> = 0,3	<i>p</i> = 0,01	<i>p</i> = 0,02

Как видно из рисунка 1, через 3 месяца после начала лечения риск сохранения гиперполименореи незначителен, как при использовании левоноргестрел-содержащей внутриматочной системы (ОР = 0,16), так и при применении дидрогестерона по 20 мг с 16 по 25 день менструального цикла (ОР = 0,11). В подгруппе 1 (без лечения) клинического улучшения нами не отмечено (ОР = 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного сравнительного исследования установлено, что использование у женщин репродуктивного возраста с миомой матки для коррекции гиперполименореи эффективна как левоноргестрел-содержащая внутриматочная система, так и применение дидрогестерона во второй фазе менструального цикла.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бенержи А. Медицинская статистика понятным языком: ввод. Курс: пер. с англ. // под ред. В.П. Леонова. — М.: Практ. медицина, 2007. — С. 287.
2. Вихляева Е.М. Руководство по диагностики и лечению лейомиомы матки. — М.: «Медпресс-информ», 2004. — С. 400.
3. Легенис Н.Е. Корень Н.А. Дифференциальный подход к гормональному лечению миом матки с учетом определения содержания рецепторов к эстрогенам и прогестерону // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 2. — С. 21–23.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2002. — С. 312.
5. Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян А.Л. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). — М.: МИА, 2002. — С. 168–184.
6. Смирнова Т.А., Лобунова В.В. Современные взгляды на лечение миомы матки // Медицинский журнал. — 2008. — № 2. — С. 15–19.
7. Тихомиров А.Л., Залеева Е.В. Применение левоноргестрел-рилизинг-системы в комплексном лечении миомы матки // Гинекология. — 2005. — № 1. — С. 63–65.
8. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Новые возможности в комплексном консервативном лечении больных миомой матки // Проблемы репродукции. — 2006. — № 5. — С. 39–42.

9. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Новый принцип лечения миомы матки : методическое руководство для врачей акушеров-гинекологов. — М., 2006. — С. 48.
10. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. — М.: ООО Бином-Пресс, 2008. — С. 512.
11. A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas / V. de Leo [et al.] // Drug Saf. — 2002. — N 25 (11). — P. 759–779.
12. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study / P. Vercellini [et al.] // Fertil. and Steril. — 1999. — N 72 (3). — P. 505–508.
13. Cell proliferation and apoptosis in human uterine leiomyomas and myometria / D. Dixon [et al.] // Virchows Arch. — 2002. — N 441 (1). — P. 53–62.
14. Faerstein E., Szklo M., Rosenstein N.B. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study // Am. J. Epidemiol. — 2001. — Vol. 153, N 1. — P. 11–19.
15. Hurskainen R., Paavonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of heavy menstrual bleeding // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2004. — N 16 (6). — P. 487–490.
16. Kaunitz A.M. Aromatase inhibitor therapy for uterine bleeding in a postmenopausal woman with leiomyomata // Menopause. — 2007. — Vol. 14, N 5. — P. 941–943.
17. Lethaby A., Irvine G., Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding // Obstet Gynaecol, 2011. — N 26. — P. 673.
18. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) as a therapy for endometrial hyperplasia and carcinoma / L. Bahamondes [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2003. — N 82 (6). — P. 580–582.
19. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis / T. Maruo [et al.] // Hum. Reprod. Update. — 2004. — N 10 (3). — P. 207–220.
20. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review / A. Stewart [et al.] // BJOG: an International Journal of Obstetrics & Gynecology. — 2001. — N 108. — P. 74–86.
21. Suturina L., Ermolova E., Malka V. Efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine system «Mirena» in women of advanced maternal age with uterine myoma // The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. — 2008. — Vol. 13, suppl. 2. — P. 45–46.

Сведения об авторах

Коваленко Инна Ильинична – м.н.с., ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН» (г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел. 20-45-92, сот. 89501198198, E-mail: innakov2010@yandex.ru)
Сутурина Лариса Викторовна – д.м.н., профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН» (г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, сот. тел. 89025774906, E-mail: lsuturina@mail.ru)

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

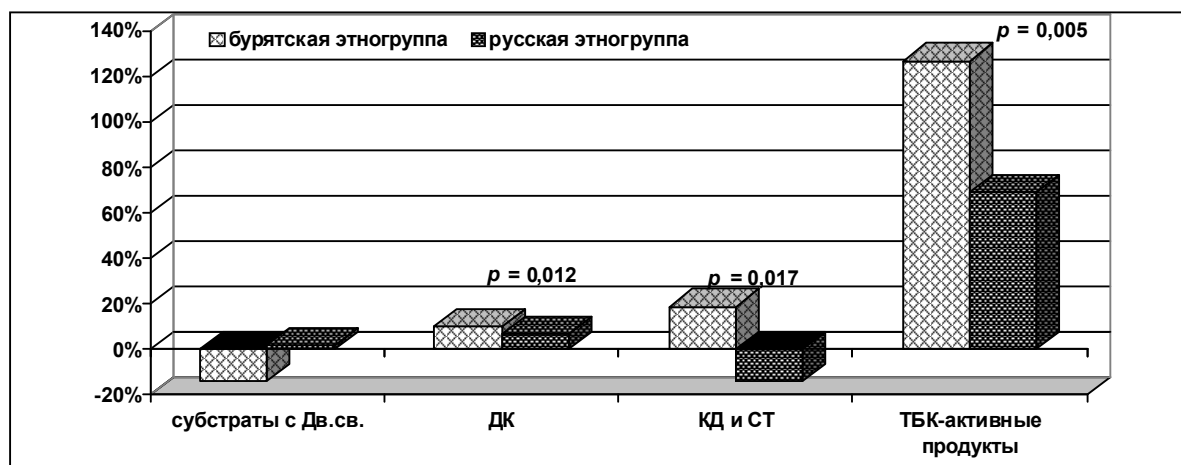


Рис. 1. Изменение уровня субстратов с ненасыщенными двойными связями и продуктов липопероксидации (повышение/снижение) у женщин с эндокринным бесплодием бурятской и русской этногрупп. 0 — уровень показателей процесса ПОЛ в крови женщин соответствующей контрольной группы, принятый за 0 %. $p < 0,05$ —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

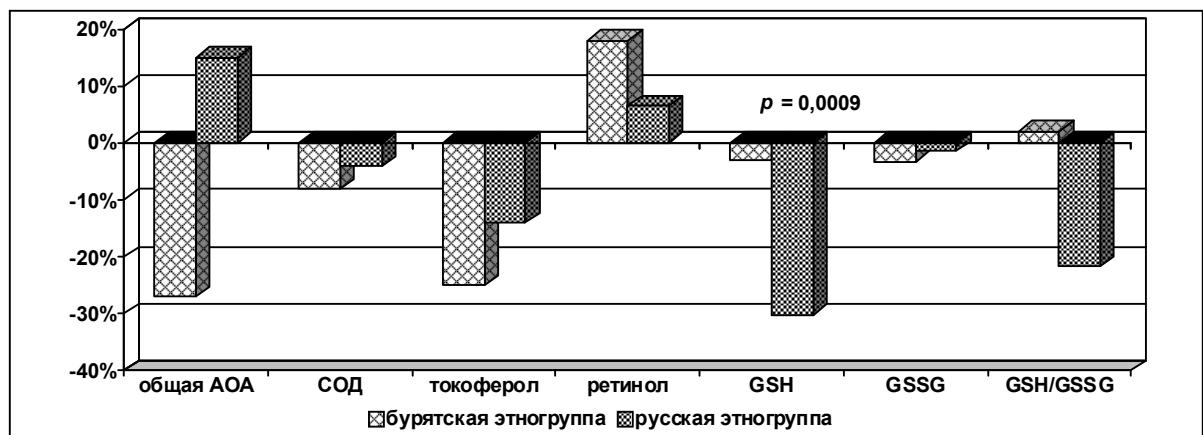


Рис. 2. Изменение уровня компонентов антиоксидантной защиты (повышение/снижение) у женщин с эндокринным бесплодием бурятской и русской этногрупп. 0 – уровень показателей системы АОЗ в крови женщин соответствующей контрольной группы, принятый за 0 %. $p < 0,05$ – статистически значимые различия между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

Л.И. Колесникова ¹, Н.А. Курашова ¹, Л.А. Гребенкина ¹, М.И. Долгих ¹, О.А. Толпыгина ¹,
Б.Г. Дашиев ²

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕКОТОРЫХ КОМПОНЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ БЕСПЛОДИИ У МУЖЧИН

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

² ГУЗ Республиканский перинатальный центр (Улан-Удэ)

Настоящее исследование посвящено изучению взаимосвязи системы антиоксидантной защиты и гормонального статуса мужчин репродуктивного возраста. Определены некоторые закономерности, особенности антиоксидантной защиты и изменения гормонального статуса у мужчин с бесплодием. Полученные данные могут служить основанием для дифференцированного подхода к диагностике и профилактике бесплодия у мужчин.

Ключевые слова: мужчины, бесплодие, антиоксидантная защита, гормоны

THE RELATIONSHIPS BETWEEN SERUM ANTIOXIDATIVE PARAMETERS AND HORMONAL LEVELS IN MEN WITH INFERTILITY

L.I. Kolesnikova ¹, N.A. Kurashova ¹, L.A. Grebenkina ¹, M.I. Dolgikh ¹, O.A. Tolpigina ¹,
B.G. Dashiev ²

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

² Republic perinatal center, Ulan-Ude

The following research analyses relationships between antioxidative parameters and hormonal levels in men with infertility. The getting data could be used for differentiated approach to diagnostics and prophylactics of men infertility.

Key words: men, infertility, antioxidative defense, hormones

Живой организм представляет собой динамическую систему, жизнедеятельность которой поддерживается за счет окислительно-восстановительных реакций. Концентрация свободных радикалов, образующихся в процессе редокс-реакций, в частности, свободных форм кислорода, удерживается на допустимом уровне системой антиоксидантной (антирадикальной) защиты. Среди огромного числа факторов, оказывающих влияние на поддержание функции репродуктивной системы, витамины занимают особое место. Они действуют или во внутриклеточной и межклеточной жидкости (водорастворимые витамины, такие как витамин С), или же в клеточных оболочках (жирорастворимые витамины — ретинол и α-токоферол) и инактивируют на разных уровнях высокотоксичные формы кислорода, непрерывно образующиеся в процессе нормальной жизнедеятельности любой клетки. При подавляющем числе заболеваний количество токсичных форм кислорода резко возрастает, что приводит в действие поэтапную систему антиоксидантной защиты.

Антиоксиданты имеют различные «точки приложения». Молекулы α-токоферола локализуются во внутренних мембранах митохондрий семенников, гипофиза, надпочечников, защищая их, а также лизосомы от повреждающего действия перекисей при различных патологических состояниях [13]. Он эффективно прерывает цепные свободнорадикальные реакции в процессе перекисления ненасыщенных жирных кислот в

мембранах, образуя прочные комплексы липидного бислоя мембраны с полиненасыщенными жирными ацилами липидов [4, 12]. α-токоферол снижает потребность в глутатионпероксидазе, играет роль как антирадикального, так и структурного стабилизирующего фактора. Кроме того, он участвует в превращении β-каротина в ретинол, который, в свою очередь, влияет на пролиферацию и дифференцировку клеток.

Действие ретинола связано со способностью увеличивать количество клеточных субпопуляций, начавших репликацию ДНК. Ретинол необходим для образования серосодержащих биомолекул, связывания и обезвреживания эндогенных веществ. Он положительно влияет на тканевое дыхание и энергетический обмен, воздействует на обмен аминокислот и углеводов, на функции половых и щитовидных желез. Кроме того, ретинол играет важную роль в процессах липидного обмена и метаболизма соединений, необходимых для построения различных эпителиальных тканей [14]. Как антиоксидант он тормозит превращение сульфгидрильных групп в дисульфидные, принимает участие в синтезе гликопротеинов, воздействует на метаболизм мембранных фосфолипидов, нормализуя функционально-структурные свойства мембран. В физиологических условиях ретинол в крови находится в комплексе с транспортными белками, активно участвуя в окислительно-восстановительных реакциях и играет важную роль в гормоногенезе, способствуя синтезу фолликулостимулирующего гормона

(ФСГ), прогестерона, тестостерона и эстрадиола. Ретинол, благодаря наличию 5 конъюгированных двойных связей, является легко окисляемым соединением, и одна из функций α -токоферола — предохранение ретинола от окисления. Ретинол оказывает существенное влияние на функцию половых и других эндокринных желез, защищая производимые ими гормоны от чрезмерного окисления, и отвечает за защиту организма от воздействия агрессивных форм кислорода и свободных радикалов, которые постоянно образуются в клетках [6–8]. Сведения о влиянии ретинола на процесс пероксидации липидов противоречивы, в модельной системе, состоящей из фосфолипидных лизосом, ретинол в зависимости от концентрации оказывал как прооксидантное, так и антиоксидантное действие [4, 11]. В ряде работ показана эффективность сочетанного действия ретинола и α -токоферола, которые являются одними из важнейших компонентов биосинтеза и механизма действия гормонов, регулирующих половую сферу. Известно, что при дефиците ретинола у детей отмечается задержка полового развития [9]. В условиях недостаточности ретинола возможны антагонистические взаимоотношения между α -токоферолом и ретинолом [5]. Сбой в антиоксидантной системе и усиление процесса липопероксидации рассматривается как важнейшее звено в развитии различных патологических состояний, в том числе и бесплодия.

Гармония всех функций организма является обязательным условием, обеспечивающим эффективную общую приспособительную активность. Нарушение в одном из звеньев функционирования неизбежно влечет за собой каскад последующих событий, вызывая сбой в метаболических реакциях организма. Процессы свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты, имея универсальный характер, влияют на адаптационно-метаболический потенциал. Изменяя функционально-структурные свойства мембраны, липоперекиси создают неблагоприятные условия для функционирования биологически важных веществ, действие которых инициируется в липидном слое мембраны. Как известно, жирорастворимые гормоны, в том числе половые, в физиологических условиях легко преодолевают клеточные мембраны, которые состоят из жировых веществ и проникают внутрь клетки и клеточного ядра, где выполняют регуляторные функции. Половые гормоны, в зависимости от их концентрации и соотношения с другими гормонами, угнетают или стимулируют секрецию гонадотропинов и тем самым изменяют функциональную активность гонадотропоцитов аденогипофиза [1]. При выраженном недостатке антиоксидантов проникновение гонадотропных гормонов в цитоплазму клетки становится затруднительным.

Целью данного исследования явилось изучение взаимодействия некоторых показателей гормонально-метаболического статуса крови у мужчин репродуктивного возраста при бесплодии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 72 мужчин репродуктивного возраста из бесплодных семейных пар, средний возраст $31,5 \pm 0,4$ лет ($p > 0,05$). У 42 пациентов с бесплодием и у 30 фертильных мужчин в сыворотке крови изучали систему антиоксидантной защиты по следующим параметрам: уровень α -токоферола и ретинола определяли методом Р.Ч. Черняускене с соавт. (1984), общую антиокислительную активность (АОА) крови по методу Г.И. Клебанова с соавт. (1988). Измерения проводили на спектрофлюорофотометре «Shimadzu RF-1501» (Япония), спектрофотометре «Shimadzu RF- 1650» (Япония). Определение концентрации пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), ФСГ, общего тестостерона проводилось иммуноферментным методом с применением автоматического анализатора «AxSYM 2250» («Abbot», Германия).

Получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой при включении мужчин в одну из групп.

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

В результате исследования установлены изменения некоторых компонентов гормонально-метаболической системы в группе пациентов с бесплодием по сравнению с фертильными мужчинами. Выявлено значимое снижение жирорастворимых витаминов — уровень α -токоферола снизился на 25 %, уровень ретинола — на 26 % ($p < 0,05$) (рис. 1). Существенное расхождение данных антиоксидантов происходит за счет их активного участия в метаболических реакциях. Так, α -токоферол предохраняет ретинол в тканях от окисления. Антиоксиданты, в частности ретинол, активно влияют на метаболизм эндогенного тестостерона, способствуя поддержанию синтеза и его биологических эффектов на физиологическом уровне, что устраняет стрессорную гипоандрогению или гипоандрогению и предупреждает развитие вторичного гипогонадизма.

В сыворотке крови обследованных мужчин с бесплодием наряду с низким содержанием ретинола отмечены высокие значения пролактина, ФСГ и низкие концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ), общего тестостерона (рис. 2). Выявлены внутригрупповые корреляционные положительные связи тестостерона с α -токоферолом и ретинолом у мужчин с бесплодием, отличающиеся от таковых у фертильных мужчин.

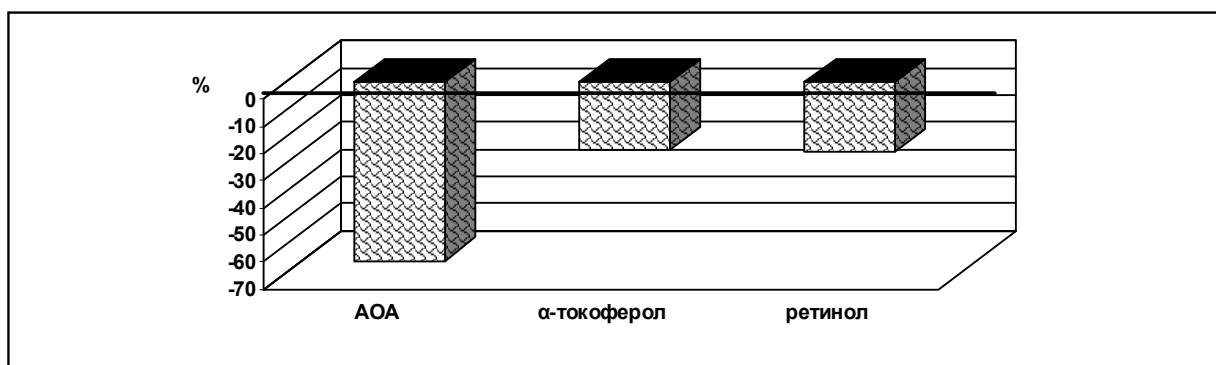


Рис. 1. Показатели антиоксидантной защиты у мужчин репродуктивного возраста с бесплодием по сравнению с контрольной группой. 0 % – уровень показателей системы АОЗ в крови мужчин соответствующей контрольной группы, принятый за 100 % ($p < 0,05$).

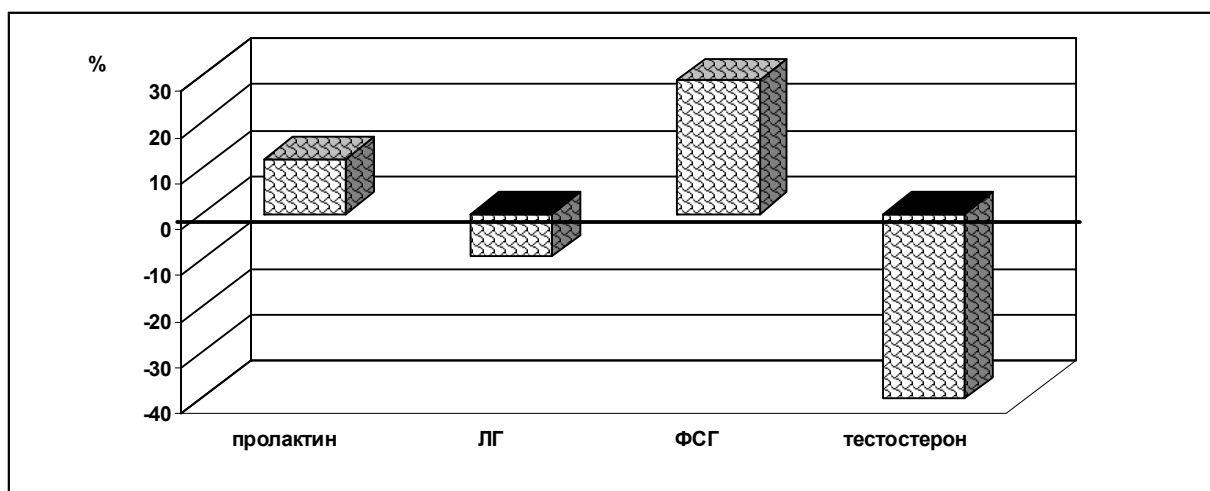


Рис. 2. Уровень гормонов у мужчин репродуктивного возраста с бесплодием по сравнению с контрольной группой. 0 % – уровень показателей системы АОЗ в крови мужчин соответствующей контрольной группы, принятый за 100 %, ($p < 0,05$).

Ранее нашими исследованиями показано, что у мужчин репродуктивного возраста с патозооспермией основными особенностями патогенеза являются нарушение продукции ЛГ, гиперпролактинемия, андрогенный дефицит и недостаточность α-токоферола [3]. О том, что α-токоферол может участвовать в регуляции гонадотропной функции аденогипофиза и половых желез также свидетельствуют эксперименты N. Akazava [9] и исследования L. Brabin с соавт., которые установили прямую зависимость содержания в крови половых стероидов и гонадотропинов от концентрации ретинола [10].

Длительная, а также часто повторяющаяся интенсификация процесса липопероксидации приводит к ослаблению различных звеньев антиоксидантной системы, которые интенсивно расходуются при патологических состояниях. Проведенные нами исследования показали, что у мужчин, страдающих бесплодием, по сравнению с фертильными мужчинами интегральный показатель суммарного содержания антиоксидантов в крови (АОА) снижен на 66 % (рис. 1). Полученные данные свидетельствуют о значительном недостатке антиоксидантов и

истощении антиокислительной системы, а также гормональном дисбалансе организма мужчин при бесплодии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования определены некоторые закономерности и особенности гормонально-метаболической системы при бесплодии у мужчин репродуктивного возраста. Полученные данные могут служить основанием для дифференцированного подхода к диагностике и лечению бесплодия у мужчин. Необходимо внести в алгоритм обследования мужчин с репродуктивными нарушениями определение антиоксидантного статуса и при необходимости проводить коррекцию недостаточности ретинола и α-токоферола, а также дополнительно выявлять и корректировать гиперпролактинемия, недостаточность ЛГ и тестостерона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Взаимоотношения между содержанием в сыворотке крови токоферола, ретинола и гормонов репродуктивной системы у детей / Т.В. Третьякова

[и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2009. — № 12. — С. 11 — 14.

2. Дашиев Б.Г. Некоторые закономерности и механизмы нарушений репродуктивной функции у мужчин различных этнических групп в Республике Бурятия : автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2011. — 26 с.

3. Денисов Л.Н., Лобарева Л.С., Якушева Е.О. Антиоксидантные эффекты витаминов. Значение в ревматологии // Терапевтический архив. — 1994. — Т. 66 (5). — С. 82 — 86.

4. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга — М.: Знание-М., 2000. — 9 с.

5. Курашвили В.А., Майлэм Л. Новые возможности предотвращения оксидативного стресса // Журнал натуральной медицины. — 2001. — № 1. — С. 7 — 14.

6. Особенности окислительного стресса у мужчин разных этнических групп с ожирением и бесплодием / Л.И. Колесникова [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2011. — Т. 44, № 1. — С. 38 — 41.

7. Савченко О.Н., Данилова О.А. Половые железы: Основы современной физиологии. Нейроэндокринология. — СПб., 1994. — Ч. II. — С. 89 — 117.

8. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В.К. Казимирко [и др.]. — Киев, 2004. — 160 с.

9. Akazava N., Mikami S., Kimura S. Effects of vitamin E deficiency and non-biological antioxidant (DPPD) on the function of the pituitary-gonadal axis of the rat // J. Nutr. Sci. Vitaminol. Tokio. — 1986. — Vol. 32, N 1. — P. 41 — 54.

10. Brabin L., Roberts C., Barr F. Sex hormone patterns and serum retinol concentrations in adolescent girls // J. Reprod. Med. — 2004. — Vol. 49 (1). — P. 41 — 51.

11. Frei B., Gaziano J.M. Content of antioxidants, preformed lipid hydroperoxides and cholesterol as predictors of the susceptibility of human LDL to metal ion-dependent and independent oxidation // J. Lipid Res. — 1993. — Vol. 34. — P. 2135 — 2145.

12. Halliwell D.B. Free Radicals in Biology and medicine // Oxford University Press. — 1999. — P. 936.

13. Liebler D.C. Antioxidant reactions of carotenoids // Ann. NY. Acad. Sci. — 1993. — Vol. 691. — P. 20 — 31.

14. Stocker R., Frei B. Endogenous antioxidant defences in human blood plasma: Oxidative stress: oxidants and antioxidants. — London: Academic Press, 1991. — P. 213 — 243.

Сведения об авторах

Колесникова Любовь Ильинична — член-корреспондент РАМН, директор ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, т/ф: (3952) 20-76-36, 20-73-67)

Курашова Надежда Александровна — н.с. лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, к.б.н., 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, e-mail: nakurashova@yandex.ru, Т/Ф: (3952) 20-76-36, 20-73-67

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

Долгих Мария Игоревна — н.с. лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, к.б.н. (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, т/ф: (3952) 20-76-36, 20-73-67)

Толпыгина Ольга Андреевна — м.н.с. лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, Т/Ф: (3952) 20-76-36, 20-73-67)

Дашиев Баир Гомбоевич — врач уролог-андролог Центра планирования и репродукции человека Республиканского перинатального центра г. Улан-Удэ, к.м.н. (670000, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Солнечная, д. 4а, Республиканский перинатальный центр, e-mail: bairdashiev@mail.ru, Т/Ф: (3012) 41-76-96)

Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семенова, Е.И. Солодова, Л.В. Натяганова

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ СНА В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)**

В работе представлены результаты исследования липидного обмена у 59 женщин климактерического возраста, которые были разделены на две группы: перименопаузальный период ($n = 23$) и постменопаузальный период ($n = 36$). Липидный профиль сравнивали у данных пациенток в зависимости от наличия или отсутствия у них нарушений сна. В ходе исследования выявлены отличия по содержанию в сыворотке крови общего холестерина и холестерина в липопротеидах низкой плотности у пациенток перименопаузального периода. У пациенток, находящихся в постменопаузальном периоде, наличие нарушений сна не связано с изменением липидного профиля.

Ключевые слова: липидный обмен, климактерический период, нарушения сна

LIPID STATUS IN PERI- AND POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH INSOMNIA

L.I. Kolesnikova, I.M. Madaeva, N.V. Semenova, E.I. Solodova, L.V. Natiyaganova

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

We present the results of lipid metabolism evaluation in 23 women during perimenopausal and 36 women during postmenopausal period. We also compared lipid profile in depends on present or absence of insomnia in this patients. We found that lipid profile in postmenopausal women does not depend on sleep disorders. But total cholesterol and cholesterol of low density lipoproteins are different in perimenopausal women.

Key words: lipid metabolism, climacteric period, sleep disorders

Наступление климактерического периода является нормальным физиологическим процессом и характеризует начало нового этапа в жизни женщины. Инволюционная гормональная перестройка приводит к целому ряду расстройств, ухудшающих общее самочувствие и качество жизни женщин и, в свою очередь, способствующих повышению риска развития метаболических заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности, атеросклероза [2, 4]. Учитывая изменения в гормональном статусе и физическом состоянии женщины во время и после наступления менопаузы, нарушения сна часто являются одним из ведущих признаков климактерического периода [5]. По данным зарубежных исследователей, от 25 до 50 % всех женщин в периоде менопаузы отмечают те или иные проблемы, связанные со сном, по сравнению с 15 % женщин фертильного возраста [7, 9]. Данные проводимых в настоящее время исследований по оценке липидного обмена и связи дислипидотемий с нарушениями сна у женщин климактерического возраста не являются однозначными [1, 6, 8].

Целью данного исследования являлась сравнительная оценка липидного обмена у женщин с нарушениями сна в пери- и постменопаузальном периоде.

МЕТОДИКА

Обследовано 59 женщин климактерического периода: 23 женщины (средний возраст $48 \pm 2,38$ лет, индекс массы тела $25,91 \pm 4,48$ кг/м²) перименопаузального периода и 36 пациенток (средний возраст $54 \pm 4,56$ лет, индекс массы тела

$28,39 \pm 4,39$ кг/м²) постменопаузального периода. Группа перименопаузы была разделена на две подгруппы: с нарушениями сна ($n = 12$) и без нарушений сна ($n = 11$). Группа постменопаузы также была разделена на две подгруппы: с нарушениями сна ($n = 21$) и без нарушений сна ($n = 15$). Нарушения сна у женщин были представлены инсомническими расстройствами. Подгруппы сравнения были сформированы по типу «копия — пара», т.е. каждый член сравниваемой подгруппы имел совпадающие или близкие по значению изучаемые факторы: возраст, место жительства (г. Иркутск), материальное положение, хронические заболевания и соматическая патология. Обязательным условием включения пациенток в исследование явилось отсутствие у них заместительной гормональной терапии. Исследования на пациентках выполнены с информированного согласия испытуемых и соответствуют этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.). Всем женщинам проводилось анкетирование с учетом анамнестических данных, общеклиническое, гинекологическое и лабораторное исследования. Забор крови у женщин климактерического периода 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. На биохимическом анализаторе BTS-330 (Испания) определяли содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС, ммоль/л), холестерина в липопротеидах высокой плотности (ХСЛВП, ммоль/л)

и триглицеридов (ТГ, ммоль/л) с использованием коммерческих наборов Bio Systems (Испания). В работе использованы следующие методы расчета: Холестерин в липопротеидах очень низкой плотности (ХСЛПОНП) = $TG/2,2$

Холестерин в липопротеидах низкой плотности (ХСЛПВП) = $OXC - (ХСЛПВП + ХСЛПОНП)$

Коэффициент атерогенности (КА) = $(OXC - ХСЛПВП) / ХСЛПВП$

Для анализа полученных данных использовали статистический пакет — STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc, США (правообладатель лицензии — ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН). При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали параметрический критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна — Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 5 % (0,05). Значения представлены в виде $M \pm \sigma$.

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента РФ (НШ — 494.2012.7).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования липидного обмена у пациенток перименопаузального периода в зависимости от наличия у них НС представлены на рисунке 1.

У пациенток перименопаузального периода без НС содержание в крови ОХС составляет $3,91 \pm 0,72$ ммоль/л, а с НС — $4,95 \pm 1,38$ ммоль/л, т.е. отмечено увеличение содержания данного показателя на 27 % ($p < 0,05$). При наличии НС возрастает и уровень ХСЛПНП в крови. Так, у пациенток без НС он составляет $2,19 \pm 0,67$ ммоль/л, а с НС данный показатель увеличивается на 48 % ($p < 0,05$) и составляет $3,25 \pm 1,31$ ммоль/л. Значимых отличий, касающихся содержания в крови ТГ, ХСЛПВП и ХСЛПОНП между данными группами женщин нами не выявлено, хотя отмечена тенденция к повышению уровня ТГ и ХСЛПОНП у пациенток с НС.

Результаты исследования липидного обмена у пациенток постменопаузального периода в зависимости от наличия у них НС представлены на рисунке 2.

У пациенток периода постменопаузы в зависимости от наличия НС нами не выявлено отличий по составу в крови ОХС и его фракций, но отмечена тенденция к возрастанию их уровня у пациенток с НС. Значения ОХС у пациенток без НС находится на верхней границе нормы (N до 5,2 ммоль/л) и составляет $5,11 \pm 1,27$ ммоль/л, а у лиц с НС уровень ОХС равен $5,36 \pm 1,53$ ммоль/л, что выше нормативных значений. Повышение уровня ОХС в сыворотке крови характерно для климактерического периода

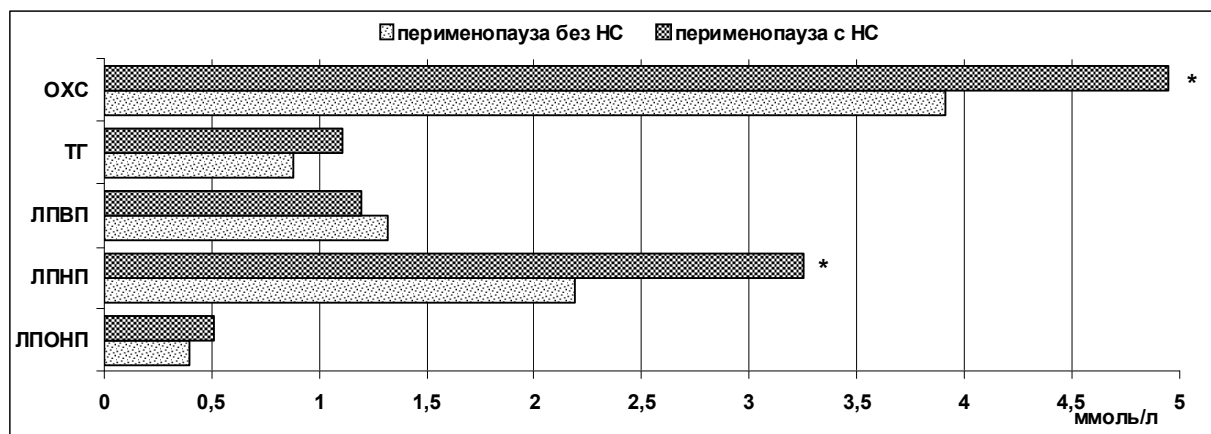


Рис. 1. Показатели липидного спектра у женщин перименопаузального периода.

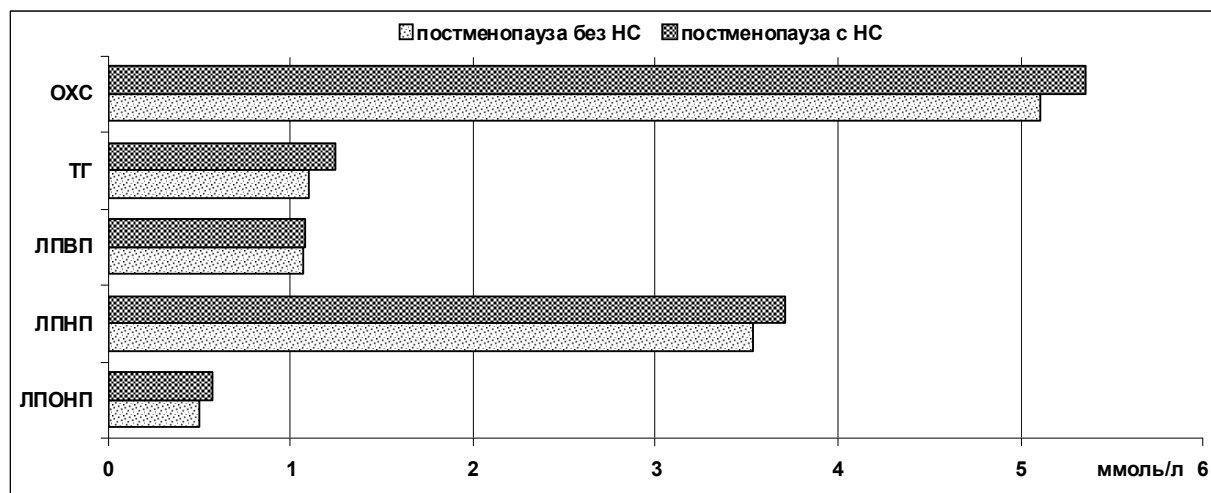


Рис. 2. Показатели липидного спектра у женщин постменопаузального периода.

и связано в основном с повышением ХСЛПНП, в то время как уровни ХСЛПВП имеют тенденцию к снижению. Большинство исследователей связывают это с тем, что с наступлением менопаузы у женщин снижается уровень эстрогенов в крови, что приводит к повышению уровня лептина, андрогенов и изменению функции щитовидной железы [3].

Чтобы оценить риск развития атеросклеротических процессов у пациенток климактерического возраста, нами был рассчитан КА (рис. 3), который в норме составляет не более 3.

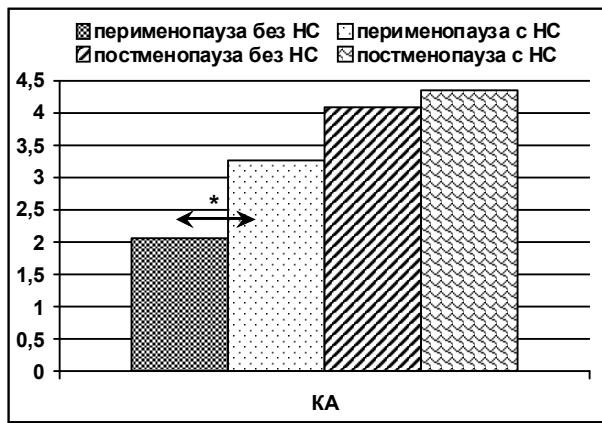


Рис. 3. Коэффициент атерогенности у женщин пери- и постменопаузального периода.

Результаты расчета показали, что у пациенток перименопаузальной группы с НС КА выше в 1,58 раза ($p < 0,05$) в отличие от лиц с перименопаузой без НС. В группе женщин с постменопаузой отличий по КА в зависимости от наличия НС нами не выявлено, хотя значения в обеих группах превышают нормативы. Повышение КА у женщин с НС в период перименопаузы, а также у всех пациенток постменопаузального периода предполагает развитие у них сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, наличие у женщин нарушений сна связано с изменением липидного профиля только в перименопаузальном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что характеристика липидного обмена у пациенток пе-

рименопаузального периода с инсомническими расстройствами достоверно отличается от группы женщин без нарушений сна, а в постменопаузе статистически достоверных отличий не выявлено. Высокое значение КА у женщин перименопаузы с нарушениями сна и постменопаузы независимо от наличия нарушений сна является показанием к назначению гиполипидемической терапии. Изучение причин возникновения дислипидотемий у женщин климактерического периода с инсомническими расстройствами требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Изможорова Н.В., Попов А.А., Андреев А.Н. Результаты одномоментного исследования липидного обмена у женщин в климактерическом периоде // Кардиология. — 2007. — № 6. — С. 37–40.
2. Калашникова М.Ф., Катхурия Ю.Б., Мельниченко Г.А. Особенности пери- и постменопаузального периода у женщин с эндокринными заболеваниями (клиническая лекция) // Проблемы репродукции. — 2003. — № 1. — С. 44–52.
3. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 528 с.
4. Скрипникова И.А. К вопросу о патогенетической взаимосвязи и профилактике заболеваний поздней постменопаузы (обзор литературы) // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2003. — № 4. — С. 28–33.
5. Сутурина Л.В., Мадаева И.М. Нарушение сна у женщин в климактерическом периоде // Справочник фельдшера и акушерки. — 2001. — № 6. — С. 63–67.
6. Эседова А.Э. Климактерические расстройства у женщин в йоддефицитном регионе // Проблемы репродукции. — 2003. — № 4. — С. 82–86.
7. A population based survey of women's experience of the menopause / M. Porter [et al.] // Br. J. Obstet Gynaecol. — 1996. — Vol. 45. — P. 21–31.
8. Menopausal status and risk factors for cardiovascular disease / H.W. Peters [et al.] // J. Int. Med. — 1999. — Vol. 246. — P. 521–528.
9. Owens J.F., Matthews K.A. Sleep disturbance in healthy middle-aged women // Maturitas. — 1998. — Vol. 30. — P. 41–50.

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, 16, ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Мадаева Ирина Михайловна — д.м.н., руководитель сомнологического центра ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Семенова Наталья Викторовна — м.н.с. лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, к.б.н. (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, ФГБУ «НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Солодова Елена Игоревна — врач акушер-гинеколог

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

Л.И. Колесникова, Н.А. Неронова, Е.А. Кириленко, А.В. Аталян

ЧАСТОТА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ТРИХОМОНАДНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И ПАТОСПЕРМИЕЙ

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

В статье представлены результаты исследования мужчин с хроническим трихомониазом. Выявлена высокая частота воспалительных заболеваний урогенитального тракта: в 72 % случаев — простатит, в 5 % — эпидидимит, в 2,5 % — везикулит. У 62 % мужчин с хроническим трихомониазом диагностирована патоспермия. Полученные данные позволяют рассматривать возможное участие *Trichomonas vaginalis* в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта и нарушении фертильности у мужчин.

Ключевые слова: трихомониаз, мужчины, воспалительные заболевания малого таза, патоспермия

FREQUENCY OF INFLAMMATORY DISEASES OF UROGENITAL REGION IN MEN WITH CHRONIC TRICHOMONIASIS INFECTION AND PATHOSPERMIA

L.I. Kolesnikova, N.A. Neronova, E.A. Kirilenko, A.V. Atalyan

Scientific centre of the family health and human reproduction problems, Siberian branch of Russian academy of medical sciences, Irkutsk

The article presents results of the examination of 39 males with chronic trichomoniasis. Revealed a high frequency of inflammatory diseases of urogenital region: in 72 % of cases was detected chronic prostatitis, in 5 % of cases — epididymitis, in 2,5 % of cases — vesiculitis. In 62 % of men with chronic trichomoniasis was detected pathospermia. This results evidence suggests a possible participation of *Trichomonas vaginalis* in the development inflammatory diseases of urogenital region and disorder of reproductive function of men.

Key words: a trichomoniasis, men, inflammatory diseases of urogenital region, pathospermia

В настоящее время урогенитальный трихомониаз (УТ) является одним из наиболее часто встречаемых заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП), и занимает лидирующее место по распространенности в мире. По данным ВОЗ во всем мире трихомониазом страдают примерно 170 млн. человек [9, 3]. По данным ГУЗ ОКВД г. Иркутска в 2010 году заболеваемость УТ в Иркутской области составила 256,6 случаев на 100 тыс. населения (заболеваемость мужчин — 159,6 случаев на 100 тыс.). Актуальность изучения УТ на сегодняшний день обусловлена не только высоким удельным весом среди других ЗППП, но и преобладанием доли стертых, вялотекущих форм заболевания. Трихомонадоносительство встречается примерно у 40–50 % больных трихомонозом, в связи с чем его эпидемиологическое значение часто недооценивается [13].

Урогенитальный трихомониаз имеет важное клиническое значение в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье человека. Этиопатогенетическая роль *Trichomonas vaginalis* в развитии ВЗОМТ и репродуктивных нарушений в литературе освещена в большей степени у женщин, чем у мужчин. Так, при обследовании женщин с хроническими ВЗОМТ в 98,8 % случаев обнаружены *Trichomonas vaginalis*, при этом в 90,5 % — трихомониаз был представлен смешанной инфекцией [5, 8].

По данным литературы частота выявления *Trichomonas vaginalis* у мужчин с ВЗОМТ колеблется в широких пределах и составляет по данным

разных авторов от 0,2 до 85 % [2–4, 7]. Возможно, большое расхождение в частоте обнаружения возбудителя у мужчин с ВЗОМТ объясняется недостаточным качеством проводимого обследования. Заболевание остается нераспознанным, прежде всего, в случаях бессимптомного, торпидного течения. При длительном персистировании возбудителя в репродуктивной системе *Trichomonas vaginalis* могут вообще отсутствовать в уретре и обнаруживаться только в верхних отделах урогенитального тракта (УГТ) — предстательной железе, мочевом пузыре, семенных пузырьках, бульбоуретральных железах, придатках яичек [10].

По данным ВОЗ (2003) в 11 % случаев негонорейные уретриты у мужчин вызваны *Trichomonas vaginalis*. Причем в 30 % случаев он протекает в острой, а 60–70 % в хронической или бессимптомной формах [3]. При поражении уретральных, парауретральных, бульбоуретральных желез, лакун жизнеспособность простейших сохраняется длительное время, формируя, таким образом, источник реинфицирования и заражения полового партнера [13]. УТ у мужчин характеризуется многоочаговостью поражения УГТ. У 30–50 % больных трихомонадным уретритом диагностируются осложнения с вовлечением в патологический процесс вышележащих органов мочеполовой системы: предстательной железы, семенных протоков, семенных пузырьков, придатков яичек, мочевого пузыря, почечных лоханок [13, 14].

Патогенез УТ сложен и неоднозначен, что обусловлено, в первую очередь, взаимоотношениями

различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов с влагалищной трихомонадой в урогенитальном тракте, так как в 89,5 % случаев это смешанный протозойно-бактериальный процесс [1]. Длительно существующий хронический трихомониаз у мужчин приводит к развитию дизбиоза, влекущего за собой нарушения регионарной гемодинамики, температурного гомеостаза тестикул и сперматогенеза [6]. Хронический воспалительный процесс в репродуктивном тракте ведет к токсическому действию на сперматогенный эпителий, нарушает секрецию половых желез, изменяет состав и реологические свойства семенной жидкости, нарушает гематотестикулярный барьер, приводит к образованию антиспермальных антител, к склерозу в тканях, где формируются и перемещаются сперматозоиды [12].

Учитывая вышесказанное, возможным исходом хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у мужчин на фоне трихомонадной инфекции может стать снижение фертильности, что имеет важное медицинское и социальное значение.

Наиболее часто в патологический процесс вовлекается простато-везикулярный комплекс. Простатит — частое осложнение трихомонадного уретрита, он диагностируется у 11,5 — 40 % больных трихомонозом, а по данным некоторых авторов — у 85 — 94 % [7, 15, 16]. Несмотря на высокое содержание цинка и других антимикробных факторов в секрете предстательной железы, по мнению ряда авторов, *Trichomonas vaginalis* обладает выраженной склонностью к асцензии и своеобразным простатотропизмом. В 30 — 50 % случаев трихомонады выявляются в секрете предстательной железы [14]. Проникновение *Trichomonas vaginalis* в ацинусы предстательной железы может сопровождаться образованием микрополостей и псевдомикроабсцессами, которые становятся очагами, сохраняющими возбудителя длительное время [11]. Нередко поражение предстательной железы *Trichomonas vaginalis* носит хронический характер и не вызывает клинических симптомов простатита. Частота асимптомного носительства трихомонадной инфекции в предстательной железе по данным различных авторов колеблется от 10,6 до 27,8 % [4, 16]. При этом на фоне длительного и бессимптомного течения хронического простатита, вызванного *Trichomonas vaginalis*, последние сохраняют патогенность и обуславливают инфицирование партнерши при половых контактах.

Везикулит — воспаление семенных пузырьков, встречается у 7 % больных трихомонадным уретритом. Может протекать изолированно или с поражением предстательной железы. В большинстве случаев наблюдается также асимптомное течение воспалительного процесса [9].

Поражение *Trichomonas vaginalis* придатков яичек встречается у 7,5 — 15 % больных трихомонозом. Исходом трихомонадного эпидидимита может стать облитерация семенных канальцев [13, 14].

Несмотря на наличие работ, посвященных изучению колонизации *T. vaginalis* половых путей

мужчин, выводы относительно значения данного возбудителя в развитии ВЗОМТ у мужчин и формировании патоспермии противоречивы и до сих пор остаются предметом дискуссии.

Таким образом, учитывая вышесказанное, целью данной работы явилось изучение частоты встречаемости и структуры ВЗОМТ, оценка состояния фертильности у мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели нами было проведено комплексное обследование 39 мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией.

Лабораторную диагностику инфекций УГТ проводили согласно протоколам ведения больных ИППП и клинических рекомендаций на базе Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. Для лабораторной диагностики трихомониаза использовали следующие методы: микроскопия нативных препаратов, бактериоскопия окрашенных препаратов метиленовым синим, по Граму, Романовскому — Гимзе и культуральным выделением трихомонад на питательных средах. Учитывая многоочаговый характер поражения при УТ, материалами для исследования служили отделяемое и соскобный материал уретры, центрифугат осадка свежевыпущенной мочи, секрет предстательной железы и эякулят. Для диагностики ВЗОМТ применяли общепринятые методы клинического обследования: данные анамнеза, объективного осмотра с оценкой урогенитального статуса, пальцевого ректального исследования (ПРИ). Для оценки репродуктивной функции исследуемого контингента проводили спермиологическое исследование эякулята в соответствии с рекомендациями ВОЗ от 2001 г.

Инструментальное исследование состояло в проведении ТРУЗИ предстательной железы, семенных пузырьков с помощью ректального датчика 7 МГц и УЗИ органов мошонки абдоминальным датчиком 3,5 МГц на ультразвуковом диагностическом аппарате «Аloka 1700» (Япония). Получение информированного согласия пациентов на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой при включении мужчин в одну из групп.

Анализ полученных данных осуществлялся с помощью методов математической статистики, реализованных в ППП STATISTICA 6.1 Stat Soft, США (правообладатель лицензии — НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН). Применяли критерии согласия Лиллиефорса и Шапиро-Уилка; Манна-Уитни (U) для независимых выборок. Для представления данных использовали $M \pm \sigma$, где M — среднее, σ — среднеквадратичное отклонение и Me (25-й процентиль; 75-й процентиль), где Me — медиана. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Нами были обследованы 39 мужчин с установленным клинически и подтвержденным лабораторными исследованиями диагнозом — урогенитальный трихомониаз. Средний возраст составил $30,7 \pm 5,9$ года, что соответствует наиболее репродуктивному возрасту мужчины. В 38,5 % случаев пациентов беспокоило отсутствие детей в браке, в 28 % — дискомфортные ощущения в области гениталий, в 25 % — боли различной локализации. 50 % больных УТ никаких жалоб не предъявляли.

В результате комплексного клиничко-лабораторного обследования трихомонадный уретрит был выявлен у 41 % пациентов. У большинства мужчин он протекал хронически со слабо выраженными явлениями дискомфорта, реже — зуда и жжения в мочеиспускательном канале. Выделения из уретры отличались скудным количеством, носили серозный характер и наблюдались у 31 % исследуемых.

У 72 % мужчин был диагностирован простатит. Наиболее значимыми при хроническом простатите были жалобы на чувство дискомфорта в области гениталий (над лоном, в паховых областях, промежности) (у 36 %), не резко выраженный болевой синдром различной локализации (у 32 %) и расстройств мочеиспускания (у 29 %). ПРИ предстательной железы выявило патологические изменения органа у 54 %. Наиболее часто отмечали неоднородность структуры ткани простаты (у 60 %), болезненность при пальпации (у 28 %) и увеличение размеров предстательной железы (у 19 %). ТРУЗИ — один из наиболее информативных, атравматичных инструментальных способов диагностики простатита, позволяющий дать объективную оценку состояния предстательной железы, — выявило неоднородность эхоструктуры ткани простаты (у 67 %), наличие инфильтратов в ткани предстательной железы (у 52 %), рубцово-дистрофические изменения ткани предстательной железы (у 42 %) и увеличение объема простаты (у 28 %).

Воспаление придатков яичек было установлено у 5 % больных УТ. Наиболее редкой формой ВЗОМТ у исследуемых мужчин был везикулит — у 2,5 %, при этом пациент жалобы не предъявлял, а заболевание протекало бессимптомно. По данным ТРУЗИ у этого мужчины было выявлено увеличение размеров семенных пузырьков.

Таким образом, в результате проведенного исследования нами установлена высокая частота встречаемости ВЗОМТ мужчин на фоне УТ. Наиболее частым осложнением УТ явилось поражение предстательной железы, что сопоставимо с данными других исследователей [2, 3, 15, 16].

Спермиологическое исследование эякулята исследуемых нами мужчин выявило, что у 38 % мужчин параметры спермограмм соответствовали значениям установленной нормы, тогда как у 62 % имелись те или иные отклонения. В соответствии с полученными данными нами было выделено 2 группы: 1 группа — мужчины с патоспермией ($n = 24$) и 2 группа — мужчины с нормоспермией ($n = 15$). У мужчин с патоспермией статистически

значимо хуже была подвижность сперматозоидов в сравнении с пациентами с нормоспермией: подвижность категории «а» — 0 (0; 1) (здесь и далее указаны медиана (нижний; верхний квартили)) % и 3 (0; 6) %, $P_{U-test} = 0,03$; подвижность категории «а + в» — 26 (14; 61) % и 70 (55; 72) %, $P_{U-test} = 0,01$; неподвижных сперматозоидов было 31 (5; 42) % и 5 (2; 9) % соответственно, $P_{U-test} = 0,01$. Жизнеспособность сперматозоидов в 1 группе также была статистически значимо хуже — 88 (81; 96) %, в отличие от показателей во 2 группе — 97 (95; 98) %, $P_{U-test} = 0,01$. Содержание лейкоцитов в группе мужчин с хроническим урогенитальным трихомониазом и патоспермией было статистически значимо больше — 1(0,5; 3,5) млн/мл, чем у таковых с нормоспермией — 0,5 (0,5; 0,5) млн/мл, $P_{U-test} = 0,01$. При изучении частоты встречаемости ВЗОМТ в группах сравнения нами было выявлено, что у мужчин с УТ и патоспермией ВЗОМТ встречались чаще, чем у мужчин с УТ и нормоспермией. Также было отмечено, что респонденты с хроническим урогенитальным трихомониазом и патоспермией статистически значимо чаще имели больший объем предстательной железы 27 (21; 30) см³ ($p(U) = 0,003$), чем таковые с нормоспермией — 21 (18; 24,5) см³.

ВЫВОДЫ

Выявлена высокая частота встречаемости ВЗОМТ у пациентов на фоне урогенитального трихомониаза. Хронический простатит — наиболее часто встречаемая нами форма ВЗОМТ у мужчин с УТ (у 72 %). Трихомонадный уретрит был выявлен у 41 % пациентов, эпидидимит у 5 %. Наиболее редкой формой ВЗОМТ у исследуемых мужчин был везикулит — 2,5 %.

У пациентов с УТ в 62 % случаев диагностирована патоспермия. У пациентов из данной группы статистически значимо были хуже подвижность и жизнеспособность сперматозоидов и присутствовало большее количество лейкоцитов, чем у мужчин с УТ и нормоспермией.

Респонденты с УТ и патоспермией чаще страдали ВЗОМТ, статистически значимо чаще имели больший объем предстательной железы и повышенное количество лейкоцитов в эякуляте, чем таковые с УТ и нормоспермией, что, скорее всего, указывает на значимую роль ВЗОМТ мужчин в нарушении фертильности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анчупане И.С. Урогенитальный трихомониаз и смешанные трихомонадно-гонорейно-хламидийные инфекции : автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1992. — 25 с.
2. Гасанова Т.А. Паразитозы — фактор риска воспалительных заболеваний органов малого таза. Трихомониаз // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2002. — № 3. — С. 3–8.
3. Захаркиев Ю.Ф. Этиологическая структура воспалительных заболеваний урогенитального тракта среди социально адаптированных групп

населения и роль *T. vaginalis* в их возникновении в связи с устойчивостью штаммов возбудителей к действию лекарственных препаратов : автореф. дис. канд. мед. наук. — СПб., 2005. — 23 с.

4. Ильин И.И. Негонококковые уретриты у мужчин. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Мед., 1991. — 288 с.

5. Кисина В., Вавилов В., Гущин А. Урогенитальный трихомониаз: современный взгляд на проблему // Врач. — 2010. — № 1. — С. 18–20.

6. Медведев С.В. Хронический урогенитальный трихомониаз, осложненный нарушениями репродуктивных функций у мужчин : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / Новосибирская медицинская академия. — Новосибирск, 2001. — 114 с.

7. Молочков В.А. Урогенитальный трихомониаз и ассоциированные уретрогенные инфекции (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика) // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2000. — № 3. — С. 48–55.

8. Особенности гетероморфизма *Trichomonas vaginalis* у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза при трихомониазе / Ж.Г. Морева [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. — 2009. — № 6. — С. 42–49.

9. Проблемы лабораторной диагностики мочеполового трихомониаза / Э.А. Баткаев [и др.] // Современные аспекты клиники, диагностики и лечения ИППП, наиболее распространенных

дерматозов и микозов : сб. мат-лов науч.-практ. конф. — М., 1999. — С. 59–61.

10. Рюмин Д.В. Современные аспекты диагностики мочеполового трихомониаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2009. — № 1. — С. 31–39.

11. Сравнительная оценка диагностической значимости методов лабораторной диагностики трихомониаза / А.А. Чураков [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2005. — № 3. — С. 22–25.

12. Тер-Аванесов Г.В. Современные аспекты диагностики и лечения мужского бесплодия // Бесплодный брак. Под ред. В.И. Кулакова. — М: ГЭОТАР — Медиа, 2005. — С. 279.

13. Трихомониаз мужчин, женщин и детей / Б.В. Клименко и др. — СПб.: Сюжет, 2001. — 192 с.

14. Урогенитальный трихомониаз : пособие для врачей / Д.К. Ермоленко [и др.]. — СПб. — Великий Новгород, 2007. — 96 с.

15. Худайбердиев Н.А. Копулятивная дисфункция при хроническом простатите трихомонадно-бактериальной этиологии // Врачебное дело. — 1989. — № 3. — С. 85–87.

16. Этиологическая роль трихомонад в возникновении хронических простатитов / И.В. Емельянова [и др.] // Актуальные вопросы дерматологии, косметологии, микологии и ИППП : сб. мат-лов регион., науч.-практ. конф. — Владивосток, 1999. — С. 59.

Сведения об авторах

Колесникова Любовь Ильинична — директор ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, член-корреспондент РАМН, профессор (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел. 8(3952)20-76-36, kolesnikova20121@mail.ru)

Неронова Наталья Анатольевна — врач-дерматовенеролог ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН, к.м.н. (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел. 8(3952)20-76-36, nernat@mail.ru)

Кириленко Елена Анатольевна — врач уролог, аспирант ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН, к.м.н. (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел. 8(3952)20-76-36, KiriLenka2005@yandex.ru)

Аталян Алина Валерьевна — с.н.с. лаборатории мониторинга состояния здоровья матери и ребенка ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН, к.б.н. (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел. 8(3952)20-76-36, alinaa@mail.ru)

А.В. Лабыгина, Л.М. Лазарева, Л.В. Сутурина, Л.И. Колесникова, Л.Ф. Шолохов, Е.Е. Храмова,
Т.Л. Олифиренко, Е.С. Шаульская

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ЯИЧНИКОВО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ ОСИ И СТРУКТУРА ФРАКЦИЙ ПРОЛАКТИНА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

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

В статье приведены данные исследования 97 девочек-подростков (средний возраст $14,96 \pm 0,26$ лет) с гиперпролактинемией (уровень ПРЛ выше 700 МЕ/мл): 30 девочек-подростков с микропролактиномами гипофиза (средний возраст $14,7 \pm 3,2$ лет) и 67 девочек-подростков с функциональной гиперпролактинемией (средний возраст $14,6 \pm 3,4$ лет). В группу контроля вошли 35 практически здоровых девушек (средний возраст $15,8 \pm 0,89$ лет).

Гиперпролактинемия опухолевого и неопухолевого генеза у девушек в пубертате приводит к нарушению полового развития и становления овариально-менструального цикла, сопровождается неврологической симптоматикой. Установлено повышение концентраций тестостерона, кортизола, ДГЭА, 17-ОН-прогестерона и соотношения ЛГ/ФСГ у девушек с гиперпролактинемией по сравнению с контрольной группой, что является пусковым моментом в формировании хронической ановуляции и СПКЯ. Макропролактинемия установлена у 16,4–20 % девочек с гиперпролактинемией.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, макропролактинемия, нарушение полового развития, нарушение менструального цикла, гиперандрогения, ановуляция

CHARACTERISTICS OF PITUITARY-OPVARIAN-ADRENAL AXIS IN ADOLESCENT GIRLS WITH HYPERPROLACTINEMIA OF VARIOUS GENESIS

A.V. Labygina, L.M. Lazareva, L.V. Suturina, L.I. Kolesnikova, L.F. Sholokhov,
E.E. Khramova, T.L. Olifirenko, E.S. Shaulskaya

Russian Academy of Medical Sciences Siberian Branch Establishment of RAMS Scientific Centre
of the Problems of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

The article presents the results of examination of 97 adolescent girls (mean age $14,96 \pm 0,26$ years) with hyperprolactinemia (PRL levels above 700 IU / ml): 30 adolescent girls with pituitary microprolactinoma (mean age $14,7 \pm 3.2$ years) and 67 adolescent girls with functional hyperprolactinemia (mean age $14,6 \pm 3,4$ years). The control group included 35 healthy adolescent girls (mean age $15,8 \pm 0,89$ years). Hyperprolactinemia (tumor and non-neoplastic) in puberty leads to disorders of sexual development and ovarian-menstrual cycle, followed by neurological symptoms. Elevated concentrations of testosterone, cortisol, DHEA, 17-OH-progesterone and LH/FSH ratio were shown in adolescents with hyperprolactinemia compared to the control group. Macroprolactinemia was estimated in 16,4–20 % of girls with hyperprolactinemia.

Key words: hyperprolactinemia, macroprolactinemia, impaired of sexual development, menstrual cycle garuenie, hyperandrogenism, anovulation

Становление репродуктивной системы — важный физиологический момент в жизни девочки-подростка, на который могут оказывать влияние как экзогенные, так и эндогенные факторы. Нарушение выработки гипофизарных гормонов, в частности, Пролактина (ПРЛ), может служить причиной нарушений полового развития и менструальной функции в пубертате [3, 4, 11, 14]. Однако большинство исследований посвящены изучению гиперпролактинемии у женщин и мужчин в репродуктивном возрасте [1, 6, 8, 10, 12].

К настоящему времени доказано, что ПРЛ обладает широким спектром биологических свойств, так в возрасте 8–15 лет ПРЛ стимулирует рост и развитие молочных желез, а в 15–17 лет — регулирует становление овуляторного менструального цикла [3, 13].

Повышение ПРЛ встречается при ряде эндокринных и соматических заболеваний. Частота гиперпролактинемии в популяции составляет

0,1–5,4 % [1], при репродуктивных нарушениях у женщин — до 39 % [8, 10, 12]. Различают гиперпролактинемию опухолевого генеза (микро или макропролактиномы) и неопухолевого генеза. Среди пролактином наиболее часто встречаются микропролактиномы (20:1), реже — гормонально-неактивные аденомы гипофиза [6, 13].

Повышение ПРЛ приводит к нарушению циклического выделения гонадотропинов, уменьшает частоту и амплитуду «пику» секреции ЛГ, ингибирует действие гонадотропинов на половые железы, что приводит к формированию синдрома гипогонадизма и хронической ановуляции [6]. Кроме того, повышенный уровень ПРЛ в фолликулярной жидкости угнетает фолликулогенез, блокирует рецепторы к ЛГ в яичниках [9]. У женщин с гиперпролактинемией и хронической ановуляцией также отмечено угнетение процессов апоптоза в эндометрии, что приводит к развитию гиперпластических процессов [9].

Известно, что химическая структура пролактина неоднородна и представлена несколькими молекулярными соединениями, имеющими различную молекулярную массу: низкомолекулярный пролактин (23 кДа) с высокой рецепторной и биологической активностью; высокомолекулярный пролактин (ВМПРЛ) (более 50 кДа) с низким сродством к рецепторам, низкой биологической активностью, медленным выведением из крови, где может накапливаться в больших количествах. При уровне ВМПРЛ по результатам ПЭГ-преципитации более 60 % от общего количества ПРЛ сыворотки состояние расценивается как макропролактинемия [1, 2]. Считается, что макропролактинемия среди пациентов с гиперпролактинемией встречается от 10 до 46 % [1; 2], не сопровождается клинической симптоматикой и является лабораторным феноменом, не требующим терапии [2]. Так, по данным И.И. Барминой (2009), «частота макропролактинемии среди пациентов с гиперпролактинемией по обращаемости в специализированные эндокринологические центры составляет 25,5 %; чаще всего макропролактинемия регистрируется среди женщин репродуктивного возраста с неопухоловой формой заболевания (82 %) и умеренным повышением ПРЛ до 1500 мЕд/л (86,3 %). Клинические проявления гиперпролактинемического гипогонадизма среди женщин с макропролактинемией встречаются реже, чем при истинной гиперпролактинемии» [1]. Исследования, посвященные роли гиперпролактинемии в период становления репродуктивной системы у девочек-подростков, указывают на нарушения полового развития в различные возрастные периоды [4, 14], однако частота макропролактинемии у девочек-подростков с гиперпролактинемией опухолевого и неопухолового генеза недостаточно изучена.

Целью нашего исследования было изучение клинических характеристик, состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковой оси, структуры различных фракций ПРЛ у девочек-подростков с гиперпролактинемией различного генеза.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

97 девочек-подростков в возрасте 11–18 лет (средний возраст $14,96 \pm 0,26$ лет) с гиперпролактинемией (уровень ПРЛ выше 700 МЕ/мл), которые находились на обследовании и лечении в клинике НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН в период 2007–2009 гг. (главный врач, д.м.н., профессор, В.В. Долгих). Для исключения / подтверждения органической патологии гипофиза всем пациенткам с гиперпролактинемией проводилось ЯМРТ sella-решной области. Получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой при включении в одну из групп.

Исследование уровня гормонов: общего и высокомолекулярного пролактина, ФСГ, ЛГ, тестостерона, кортизола, ДГЭА и 17-ОН-прогестерона проводилось радиоиммунным методом с использованием тест-систем «ДИАС» (Россия) в лаборатории с 1 по 5 день менструального цикла либо на фоне аменореи.

В ходе исследования было сформировано 3 группы: в 1-ю группу вошли 30 девочек-подростков с микропролактиномами гипофиза (МПП) (средний возраст $14,7 \pm 3,2$ лет); во 2-ю — 67 девочек-подростков с функциональной гиперпролактинемией (средний возраст $14,6 \pm 3,4$ лет); в 3-ю группу контроля вошли 35 практически здоровых девушек (средний возраст $15,8 \pm 0,89$ лет).

В исследовании использовались методы математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc, США (правообладатель лицензии — НЦ ПЗСРЧ СО РАМН).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При обращении в клинику пациентки групп обследования как с функциональной гиперпролактинемией, так и с МПП предъявляли жалобы на нарушения менструального цикла ($n = 52$; 54 %), нейроэндокринные нарушения (ожирение или избыточная масса тела ($n = 15$; 15,5 %), трофические нарушения — «розовые или белые стрии» ($n = 57$; 59 %), вегето-сосудистые нарушения ($n = 39$, 40 %), головные боли ($n = 17$; 17,5 %). Гипоталамический синдром пубертатного периода был диагностирован у 57 (59 %), нарушение полового развития у 16 (16,5 %), нарушение толерантности к углеводам у 11 (11,3 %) девочек изучаемых групп.

В результате обследования пациенток 1-й и 2-й групп нарушение полового и физического развития диагностировано у 19 (16,5 %) девочек, в основном за счет задержек полового развития 8 (8 %), без значимых различий в группах с функциональной гиперпролактинемией и МПП (табл. 1). Ранее в работах Е.Е. Храмовой (2006) и Е.И. Макеевой (2007) на репрезентативной выборке ($n = 171$) было показано, что при оценке полового развития в различные возрастные периоды отмечаются существенные отличия у девочек с гиперпролактинемией опухолевого (МПП) и неопухолового генеза от здоровых девочек. Так, в возрасте 11–13 лет отсутствие полового созревания было выявлено у 38,5 % девочек с МПП, а замедленное половое созревание (менее 3 баллов) у 57 % с функциональной гиперпролактинемией. В возрасте 14–15 лет также отмечалась высокая частота отсутствия полового развития (20–24 %) и замедленного полового развития (20–53 %), наиболее выраженное у девочек с МПП. В группе девочек 16–17 лет отсутствие полового развития отмечено у 39 % девочек с МПП, замедленное половое развитие в 61 % девочек с МПП [4, 14]. Таким образом, авторами был сделан обоснованный вывод о взаимосвязи гиперпролактинемии и замедлении темпов полового развития, что наиболее выражено у девочек с МПП.

В результате нашего исследования нарушения менструальной функции были диагностированы у 54 % ($n = 52$) пациенток как с функциональной гиперпролактинемией, так и с МПП (табл. 1). Проведенные ранее исследования также установили высокую частоту НОМЦ у девушек с гиперпро-

лактинемией, достигающую 65 % у девочек с функциональной гиперпролактинемией и 90 – 100 % у девочек с МПГ, в структуре НОМЦ олигоменорея составила 10 – 26 % [4, 13, 14].

В нашей работе установлена высокая частота астеновегетативного синдрома, головных болей у девочек с гиперпролактинемией, преимущественно в группе с МПГ (табл. 1). Жалобы на предменструальный синдром (ПМС) предъявляли 11 (11,3 %) обследованных девушек. Полученные нами данные подтверждают исследования последних лет, показывающие, что у девочек-подростков как с функциональной гиперпролактинемией, так и с МПГ часто присутствуют жалобы на головные боли (85 – 100 %), снижение памяти (25 – 70 %), головокружение (30 – 64 %), вегетативные нарушения (20 – 53 %), а также трофические нарушения – «стрии» (70 – 82 %), что существенно влияет на качество жизни девочки-подростка [4, 13, 14], а также – выявляется фиброзно-кистозная мастопатия – до 40 % [13].

При гормональном исследовании группы девушек с МПГ и функциональной гиперпролактинемией, кроме закономерного повышения концентраций пролактина, характеризовались значимым повышением концентраций тестостерона, кортизола, ДГЭА и 17-ОН-прогестерона (в пределах референсных значений) по сравнению с контрольной группой, без отличий вышеперечисленных гормонов между 1 и 2 группами (табл. 2).

Выявлено относительное увеличение соотношения ЛГ/ФСГ в группах с гиперпролактинемией функционального ($1,76 \pm 0,54$) и органического характера ($1,43 \pm 0,35$) по сравнению с группой контроля ($0,76 \pm 0,11$) ($p_{2-3U} < 0,001$). В проведенных ранее исследованиях было показано, что у девушек

с МПГ на фоне высокого уровня пролактина отмечается активация функции надпочечников с повышением уровней кортизола и 17-ОН-прогестерона, уменьшением размеров матки в возрасте 11 – 16 лет и увеличением объема яичников к 16 – 17 годам, развитием хронической ановуляции и ПКЯ [4, 14]. Существует теория надпочечникового генеза ПКЯ, когда пусковым фактором патогенеза является избыток надпочечниковых андрогенов [15], которые в периферических тканях превращаются в эстрон, стимулирующий секрецию ЛГ. Последний вызывает гиперсекрецию андрогенов яичниками, избыток яичниковых андрогенов превращается в периферических тканях в эстрон, что и приводит к замыканию порочного круга. В дальнейшем надпочечниковые андрогены уже не играют существенной роли в стимуляции секреции ЛГ [7].

Роль гиперкортизолемии в патогенезе репродуктивных нарушений до конца не изучена. Существует мнение о влиянии хронического стресса, как ведущего повреждающего фактора, действующего через повышение уровня кортикостероидных гормонов на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось и приводящего к формированию яичниковой недостаточности. В других работах показано, что увеличение объема висцеральной жировой ткани сочетается с дефектом метаболизма кортизола в кортизон, что способствует стимуляции АКТГ и поддержанию гиперандрогении, а также может являться первопричиной развития абдоминального ожирения и ПКЯ [5, 15].

При проведении анализа содержания различных фракций ПРЛ у пациенток обследуемых групп макропролактинемия (уровень ВМПРЛ по результатам ПЭГ-преципитации более 60 % от общего количества ПРЛ сыворотки) выявлена у 6 девочек с МПГ (20 %), и у 11 (16,4 %) с функциональной гипер-

Таблица 1
Клинические характеристики девочек-подростков с МПГ и функциональной гиперпролактинемией

Симптомы	Пациентки с МПГ (n = 30)	Пациентки с функциональной гиперпролактинемией (n = 67)	$p\chi^2$
НОМЦ	18 (60 %)	34 (51 %)	
Олигоменорея	8 (26,7 %)	10 (15,0 %)	$p\chi^2 = 0,003$
ДМК	3 (10 %)	6 (9 %)	
Гиперполименорея	4 (13,3 %)	6 (9 %)	
Дисменорея	7 (23,3 %)	10 (15 %)	
Нарушение полового и физического развития	4 (13,3 %)	15 (22,4 %)	
ПМС	4 (13,3 %)	7 (10,5 %)	
Астеновегетативный синдром	19 (63,3 %)	20 (29,3 %)	$p\chi^2 = 0,00002$
Головные боли	11 (36,7 %)	6 (9 %)	$p\chi^2 = 0,004$
Неврозы	–	3 (4,5 %)	
Нарушение толерантности к углеводам	5 (16,7 %)	6 (9 %)	
Ожирение	1 (3,3 %)	4 (6 %)	
Избыточная масса тела	5 (16,7 %)	5 (7,5 %)	
ГСНЭФ	19 (63,3 %)	38 (56,7 %)	

Таблица 2

Концентрации некоторых гормонов у девочек-подростков с МПГ и функциональной гиперпролактинемией в сравнении с контрольной группой

Показатели	Пациентки с МПГ (n = 30)	Пациентки с функциональной гиперпролактинемией (n = 67)	Контрольная группа (n = 35)	p
	M ± s; mediana (min–max)			
Пролактин, мМЕ/л	n = 30 949,8 ± 172,8 878,5** (706,0–1684,0)	n = 67 938,1 ± 234,8 808,0* (700,7–2092,0)	n = 35 173,6 ± 81,87 212 (53,0–505,0)	p _{2–3U} < 0,0001* p _{1–3U} < 0,00001**
ФСГ, мМЕ/мл	n = 30 4,5 ± 1,7 3,9 (1,8–9,2)	n = 67 6,1 ± 4,1 4,25 (0,1–17,4)	n = 35 4,9 ± 1,8 4,8 (1,6–9,4)	
ЛГ, мМЕ/мл	n = 30 5,9 ± 3,96 4,6* (0,1–21,7)	n = 67 6,56 ± 4,54 5,1* (0,1–9,2)	n = 35 4,3 ± 1,6 4,0 (1,0–8,0)	
Тестостерон, нмоль/л	n = 30 2,18 ± 0,88 2,15** (0,1–5,4)	n = 47 1,87 ± 1,031,4 2,01* (0,2–6,1)	n = 35 1,24±0,47 1,7 (0,5–3,0)	p _{U1–3} < 0,0018 p _{2–3W–W} < 0,05 p _{2–3K–S} < 0,05
кортизол нмоль/л	n = 30 684,00 ± 206,50 650,00** (419,00–1109,00)	n = 30 600,5 ± 236,50 557,00* (111,00–1236,00)	n = 35 369,1 ± 98,3 387 (169–555)	p _{2–3U} < 0,0003* p _{1–3U} < 0,00001**
17-ОН-прогестерон, нмоль/л	n = 10 3,58 ± 1,07 3,45** (1,8–5,7)	n = 30 3,94± 2,14 3,4* (0,7–9,9)	n = 30 1,5 ± 0,16 1,75 (0,4–3,4)	p _{2–3U} < 0,0004* p _{1–3U} < 0,0004** p _{1–3; 2–3W–W} < 0,05 p _{1–3; 2–3K–S} < 0,05
ДГЭА нг/мл	n = 10 8,17± 4,7 5,6** (3,1–17,0)	n = 28 5,68 ± 3,25 4,75* (0,5–14,4)	n = 30 2,4 ± 0,8 2,87 (700,7–2092,0)	p _{2–3U} < 0,0007* p _{1–3U} < 0,0005**

пролактинемией ($p_U > 0,05$). Содержание ВМПРА менее 60 %, то есть истинная гиперпролактинемия, установлена у 24 (80 %) девочек с МПГ и у 56 (83,6 %) с функциональной гиперпролактинемией ($p_U > 0,05$).

ВЫВОДЫ

Гиперпролактинемия опухолевого и неопухолевого генеза у девушек в пубертате приводит к нарушению полового развития и становления овариально-менструального цикла, сопровождается неврологической симптоматикой. Установлено повышение концентраций тестостерона, кортизола, ДГЭА, 17-ОН-прогестерона и соотношения ЛГ/ФСГ у девушек с гиперпролактинемией по сравнению с контрольной группой, что является пусковым моментом в формировании хронической ановуляции и развитии СПКЯ. Макропролактинемия установлена у 16,4–20 % девочек с гиперпролактинемией. У 80–83,6 % девочек подростков с гиперпролактинемией опухолевого (МПГ) и функционального генеза повышение ПРА происходит за счет биологически-активного низкомолекулярного ПРА, что обуславливает клиническую симптоматику и требует своевременной терапии с целью профилактики развития репродуктивных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

- Бармина И.И. Макропролактинемия: клинические проявления, диагностика и тактика ведения : автореф. дис. ... к-та мед. наук: 14.00.03 — эндокринология / ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. — М., 2009 — 22 с.
- Клинико-диагностические аспекты макропролактинемии / Н.П. Гончаров [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2008. — С. 24–28.

- Коколина В.Ф. Детская и подростковая гинекология. Медпрактика. — М., 2006. — С. 568–581.

- Макеева Е.И. Нарушения состояния репродуктивной системы у девушек с микропролактиномами гипофиза и их коррекция агонистами дофамина: дис. ... к.м.н: 14.00.01. — акушерство и гинекология / ГУ НЦ Медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН. — Иркутск, 2007. — 100 с.

- Манухин И.Б., Макаришев А.Я., Геворкян М.А. Андрогены и инсулинорезистентность (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2005. — № 2. — С. 27–31.

- Марова Е.И. Нейроэндокринология / под ред. Е.И. Маровой. — Ярославль, 1999. — 505 с.

- Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников. — М., 2005. — С. 100–138.

- Овсянникова Т.В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии // Гинекология. — 2004. — Т. 6, № 6. — С. 320–323.

- Особенности регуляции циклических изменений эндометрия у женщин, страдающих эндокринным бесплодием / М.В. Яманова [и др.] // Проблемы репродукции. — 2003. — № 4. — С. 64–70.

- Состояние основных звеньев нейроэндокринной системы у женщин с гиперпролактинемией и различным статусом фертильности / А.В. Аталян [и др.] // Бюл. СО РАМН. — 2008. — № 1. — С. 11–16.

- Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития / Под. ред. академика РАМН, проф. В.И. Кулакова, проф. Е.В. Уваровой. — М.: Триада-Х, 2004. — 136 с.

12. Сутурина Л.В., Лабыгина А.В. Основные клинико-патогенетические варианты бесплодия, связанного с нарушениями овуляции // Научно-практический медицинский журнал «Доктор. Ру». — 2010. — № 7 (58). — С. 9–12.

13. Уварова Е.В., Болдырева Н.В. Новые возможности решения проблемы гиперпролактинемии у сексуально активных молодых женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — № 2. — 2007. — С. 48–58.

14. Храмова Е.Е. Ранняя диагностика и коррекция нарушений репродуктивной системы у девушек с гормональнонеактивными микроаденомами гипофиза: дис. ... к.м.н: 14.00.01. — акушерство и гинекология / ГУ НЦ Медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН. — Иркутск, 2006. — 116 с.

15. Чагай Н.Б., Геворкян М.А. Функция коры надпочечников при синдроме поликистозных яичников // Проблемы репродукции. — 2007. — № 4. — С. 35–39.

Сведения об авторах

Лабыгина Альбина Владимировна – д.м.н., зав. лабораторией гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел. (3952) 20-73-67, факс (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, albinalab2212@mail.ru)

Лазарева Людмила Михайловна – к.м.н., н.с. лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел. (3952) 20-73-67, факс (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Сутурина Лариса Викторовна – д.м.н., профессор, зав. отделом охраны репродуктивного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел. (3952) 20-73-67, факс (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Шолохов Леонид Федорович – д.м.н., профессор, зав. лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел. (3952) 20-73-67, факс (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Колесникова Любовь Ильинична – член-корр. РАМН, профессор, д.м.н., директор ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел. (3952) 20-73-67, факс (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Храмова Елена Евгеньевна – к.м.н., зав. отделением детской и подростковой гинекологии клиники ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел. (3952) 20-73-67, факс (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Олифиренко Татьяна Леонидовна – м.н.с. лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел. (3952) 20-73-67, факс (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Шаульская Елена Станиславовна – м.н.с. лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел. (3952) 20-73-67, факс (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Н.А. Неронова ¹, Л.И. Колесникова ¹, Т.Л. Олифиренко ¹, Н.В. Завьялова ¹, А.В. Аталян ¹,
А.И. Якубович ², Т.Ю. Тонкошкурова ², Е.В. Батунова ³

СПЕРМАТОГЕННАЯ ФУНКЦИЯ ЯИЧЕК МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКИМ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ МОНОТРИХОМОНИАЗОМ И ПАТОСПЕРМИЕЙ

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

² ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

³ ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (Иркутск)

В результате определения содержания ингибина В и ФСГ в сыворотке крови мужчин с хроническим урогенитальным трихомониазом в зависимости от отклонений в спермограммах не было выявлено статистически значимых отличий, что свидетельствует о сохранной сперматогенной функции яичек.

Ключевые слова: трихомоноз, мужчины, ингибин В, ФСГ

SPERMATOGENIC TESTICULAR FUNCTION IN MEN WITH CHRONIC UROGENITAL MONOTRICHOMONIASIS AND PATHOSPERMIA

N.A. Neronova ¹, L.I. Kolesnikova ¹, T.L. Olifirenko ¹, N.V. Zavialova ¹, A.V. Atalyan ¹,
A.I. Yakubovich ², T.Yu. Tonkoshkurova ², E.V. Batunova ³

¹ Scientific Centre of the of Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk

² Irkutsk state medical university, Irkutsk

³ Irkutsk state academy for postgraduate education, Irkutsk

We did not observed significant differences in levels of inhibin B and follicle-stimulating hormone in serum samples of men with chronic urogenital trichomoniasis and different spermogram. It confirmed that spermatogenic testicular function in these men is preserved.

Key words: trichomoniasis, men, inhibin B, FSG

Трихомониаз является одной из наиболее распространенных и значимых с точки зрения осложнений и трудностей в диагностике и лечении инфекций урогенитального тракта. На фоне трихомонадной инфекции у мужчин диагностируются такие осложнения, как везикулиты, купфериты, простатиты, что может ухудшать их фертильность, однако причинно-следственные связи между хроническим урогенитальным трихомониазом и нарушениями репродуктивных функций до конца не обозначены, ранее сообщалось, что на фоне хронической урогенитальной трихомонадной инфекции изменяется региональный температурный гомеостаз тестикул, в связи с чем стало интересным изучение сперматогенной функции яичек мужчин с хроническим урогенитальным трихомониазом и патоспермией путем определения у них в крови ингибина В и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [1 – 4, 6]. Ингибин В секретируется клетками Сертоли только при взаимодействии со сперматогониями и сперматоцитами, состоит из α -субъединицы и одной из β A- или β B-субъединиц, оказывает тормозное влияние на гонадотропную функцию гипофиза в отношении ФСГ. У здоровых мужчин концентрация ингибина В в сыворотке крови 147 – 364 пг/мл. Определение концентрации ингибина В используется для оценки локальных дефектов сперматогенеза и функциональной активности клеток Сертоли. Клетки Сертоли – эпителиальные клетки семенных канальцев яичка, ответственные за гематотестикулярный барьер, являются регуляторами проницаемости семенных канальцев,

синтезируют множество веществ и внутриканальцевую жидкость, фагоцитируют дегенерировавшие половые клетки, участвуют в процессах митоза и мейоза сперматогенеза. Рецепторы к ФСГ располагаются преимущественно на клетках Сертоли [5, 7].

Целью данного исследования стало изучение особенности содержания ингибина В и ФСГ в сыворотке крови мужчин с хроническим урогенитальным монотрихомониазом и патоспермией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели нами было проведено комплексное обследование 52 мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией. Лабораторную диагностику инфекций УГТ проводили согласно протоколам ведения больных ИППП и клинических рекомендаций на базе Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека ВСНЦ СО РАМН. Для лабораторной диагностики трихомониаза использовали следующие методы: микроскопия нативных препаратов, бактериоскопия окрашенных препаратов метиленовым синим, по Граму, Романовскому – Гимзе и культуральным выделением трихомонад на питательных средах. Учитывая многоочаговый характер поражения при УТ, материалами для исследования служили отделяемое и соскобный материал уретры, центрифугат осадка свежесобранной мочи, секрет предстательной железы и эякулят. Для оценки репродуктивной функции исследуемого контингента проводили спермиологическое исследование эякулята в соответствии с рекомендациями ВОЗ от 2001 г.

Инструментальное исследование состояло в проведении ТРУЗИ предстательной железы, семенных пузырьков с помощью ректального датчика 7МГц и УЗИ органов мошонки абдоминальным датчиком 3,5 МГц на ультразвуковом диагностическом аппарате «Aloka 1700» (Япония). Получение информированного согласия пациентов на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой при включении мужчин в одну из групп.

Анализ полученных данных осуществлялся с помощью методов математической статистики, реализованных в ППП STATISTICA 6.1 Stat Soft, США (правообладатель лицензии — НЦ проблем здоровья и репродукции человека СО РАМН). Применяли критерии согласия Лиллиефорса и Шапиро — Уилка; Манна — Уитни (U) для независимых выборок. Для представления данных использовали $M \pm \sigma$, где M — среднее, σ — среднеквадратичное отклонение и Me (25-ый процентиль; 75-ый процентиль), где Me — медиана. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами были проанализированы показатели концентрации ингибина В и ФСГ в сыворотке крови 48 мужчин (возраст $32,0 \pm 5,4$ года) на фоне хронической монотрихомонадной инфекции в зависимости от отклонений в спермограммах: 34 пациента с патоспермией (1 группа), 14 — с нормоспермией (2 группа). У мужчин с патоспермией статистически значимо хуже была подвижность сперматозоидов в сравнении с пациентами с нормоспермией: подвижность категории «а» — 0 (0; 1) (здесь и далее указаны медиана (нижний; верхний квартиль)) % и 3 (0; 6) %, $P_{U-test} = 0,03$; подвижность категории «а + в» — 26 (14; 61) % и 70 (55; 72) %, $P_{U-test} = 0,01$; неподвижных сперматозоидов было 31 (5; 42) % и 5 (2; 9) % соответственно, $P_{U-test} = 0,01$. Жизнеспособность сперматозоидов в 1 группе также была статистически значимо хуже — 88 (81; 96) %, в отличие от показателей во 2 группе — 97 (95; 98) %, $P_{U-test} = 0,01$. Содержание лейкоцитов в группе мужчин с хроническим урогенитальным трихомонозом и патоспермией было статистически значимо больше — 1 (0,5; 3,5) млн/мл, чем у таковых

с нормоспермией — 0,5 (0,5; 0,5) млн/мл, $P_{U-test} = 0,01$. При анализе показателей концентрации ингибина В в сыворотке крови респондентов с хроническим урогенитальным трихомонозом нами не выявлено статистически значимых отличий в зависимости от наличия патоспермии: в группе с нормоспермией содержание ингибина В было 173,1 (46,3; 339,2) пг/мл, в группе с патоспермией — 182 (67,6; 379,5) пг/мл, ($P_{U-test} = 0,67$). Также не выявили статистически значимых отличий по содержанию ФСГ (4,6 (0,37; 11,4) мМЕ/мл и 3,6 (0,11; 10,1) мМЕ/мл соответственно), показатели были в пределах референтных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные позволяют предположить отсутствие у мужчин с хроническим урогенитальным монотрихомонозом и патоспермией выраженных локальных дефектов сперматогенеза и нормальное функционирование клеток Сертоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капланов В.Д. Урогенитальный трихомоноз: патогенетические аспекты и оптимизация лечения: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10, 14.00.11. — Саратов, 2000. — 132 с.
2. Кисина В., Вавилов В., Гущин А. Урогенитальный трихомоноз: современный взгляд на проблему // Врач. — 2010. — № 1. — С. 18 — 20.
3. Клименко Б.В., Авазов Э.Р., Барановская В.Б. Трихомоноз мужчин, женщин и детей. — СПб: ООО «Сюжет», 2001. — 192 с.
4. Медведев С.В. Хронический урогенитальный трихомоноз, осложненный нарушениями репродуктивных функций у мужчин: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 /Новосибирская медицинская академия. — Новосибирск, 2001. — 114 с.
5. Теппермен Дж., Теппермен Х., Физиология обмена веществ и эндокринной системы. — Москва «Мир», 1989. — 656 с.
6. Урогенитальный трихомоноз: пособие для врачей / Д.К. Ермоленко [и др.]. — СПб. — Великий Новгород, 2007. — 96 с.
7. Устинкина Т.И. Эндокринология мужской половой системы. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2007. — 160 с.

Сведения об авторах

Неронова Наталья Анатольевна — врач-дерматовенеролог ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН, к.м.н. (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева 16, тел. 8(3952)20-76-36, e-mail: nernat@mail.ru)
Колесникова Любовь Ильинична — директор ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, член-корреспондент РАМН, профессор (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева 16, тел. 8(3952)20-76-36, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Олифиренко Татьяна Леонидовна — лаборант-исследователь лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева 16, тел. 8(3952)20-76-36, e-mail: olifirenko68@mail.ru)

Завьялова Наталья Валерьевна — лаборант-исследователь лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева 16, тел. 8(3952)20-76-36, e-mail: olifirenko68@mail.ru)

Аталян Алина Валерьевна — с.н.с. лаборатории мониторинга состояния здоровья матери и ребенка ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН, к.б.н. (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева 16, тел. 8(3952)20-76-36, e-mail: alinaa@mail.ru)

Якубович Андрей Игоревич — заведующий кафедрой дерматовенерологии ГОУ ВПО ИГМУ, д.м.н., проф., член-корр. РАМН (e-mail: divanand@mail.ru)

Тонкошкурова Татьяна Юрьевна — аспирант кафедры дерматовенерологии ГОУ ВПО ИГМУ (тел. 89027616684, e-mail: bonae@mail.ru)

Батунова Елена Владимировна — м.н.с. ЦНИЛ ГБОУ ДПО Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (тел.: 89025134441, e-mail: batunova@mail.ru)

А.И. Пашов, В.Б. Цхай, Е.Н. Сивова

КОМБИНИРОВАННАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ АГОНИСТАМИ ГОНАДОЛИБЕРИНА И ВНУТРИМАТОЧНОЙ ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ-РЕЛИЗИНГ СИСТЕМОЙ СЛОЖНОЙ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (Красноярск)

В статье приведены результаты органосохраняющего лечения сложной атипической гиперплазии эндометрия и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Нами пролечено 24 пациентки. Сроки наблюдения за пациентками составили от 3 до 6 лет. В течение 6–9 месяцев пациентки получали агонист гонадолиберина на фоне негормональной add-back терапии. Не менее чем на 6 месяцев для сложной атипической гиперплазии и 1 год для высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия с лечебной целью вводилась внутриматочная левоноргестрел-релизинг система. Комбинированное применение агонистов гонадолиберина с введением внутриматочных гормональных релизинг систем содержащих левоноргестрел, явилось эффективным методом лечения сложной атипической гиперплазии и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия IA стадии у молодых женщин с нереализованной репродуктивной функцией и может рассматриваться как альтернатива радикальному оперативному лечению (пангистерэктомии).

Ключевые слова: сложная атипическая гиперплазия эндометрия, высокодифференцированная аденокарцинома, агонисты гонадолиберина, внутриматочная левоноргестрел-релизинг система

COMBINED HORMONOTHERAPY WITH GnRH ANALOGUE AND INTRAUTERINE LEVONORGESTREL-RELEASING SYSTEM OF ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND WELL-DIFFERENTIATED ENDOMETRIAL CARCINOMA: PROSPECTIVE PILOT RESEARCH

А.И. Пашов, В.Б. Тсхай, Е.Н. Сивова

Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

The article presents the results of organ-preserving treatment protocol of atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial carcinoma in young women. This protocol was applied in 24 patients. The period of patients observation was 3–6 years. During 6–9 months the patients were given GnRH analogue with add-back therapy. Intrauterine levonorgestrel-releasing system was inserted with therapeutic purpose for the period of not less than 6 months in atypical endometrial hyperplasia and for 1 year for well differentiated endometrial carcinoma. Combined using of GnRH analogue and intrauterine levonorgestrel-releasing system is effective method for treatment of atypical endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma stage IA in young women, especially in cases of unrealized fertility and can be considered as an alternative way to hysterectomy.

Key words: atypical endometrial hyperplasia, GnRH analogue, levonorgestrel intrauterine device LNG-IUD, well-differentiated endometrial carcinoma

В последние годы активно развивается направление органосохраняющей терапии гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ), даже начальных форм рака эндометрия (РЭ) [3, 6–8, 10, 11]. Это особенно важно, если речь идет о больных молодого возраста с нереализованной репродуктивной функцией, когда врачу трудно решиться на органосохраняющую радикальную операцию [3, 8]. Точные механизмы развития ГПЭ и их перерождение в рак эндометрия неизвестны. Влияние генетической предрасположенности, целого ряда гормональных и негормональных факторов имеют огромное значение в развитии ГПЭ и РЭ. Отсутствие четких представлений о формировании ГПЭ и РЭ делают фактически невозможным проведение патогенетической терапии. До сегодняшнего дня нет единых рекомендаций по выбору лекарственного средства, дозы и оптимальной длительности лечения ГПЭ и начальных форм РЭ. К сожалению,

зачастую о неадекватности терапии мы судим уже post factum, когда в очередной раз возникает рецидив [2, 3, 7, 8, 10, 11].

Широкое внедрение в клиническую практику гормональных релизинг систем, их доказанные лечебные эффекты при дисфункциональных маточных кровотечениях, гиперплазии эндометрия, аденомиозе и протективное воздействие на эндометрий при проведении заместительной гормональной терапии явилось основанием для проведения научных исследований по их применению при ГПЭ и даже при аденокарциноме эндометрия [6, 7, 10, 12].

Целью нашего исследования являлась разработка алгоритма комбинированной гормональной терапии (КГТ) в виде совместного применения агонистов гонадолиберина и внутриматочной левоноргестрел-релизинг системы (ВЛРС) «Мирена», а также оценка эффективности органосохраня-

ющего лечения начальных форм РЭ у женщин репродуктивного возраста. Обоснованием цели КГТ явилось подавление стероид продуцирующей функции яичников агонистами гонадолиберина и «прикрытие» избыточных эстрогенных влияний на эндометрий ВЛРС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами оценены результаты лечения 24 пациенток репродуктивного возраста, которым был поставлен диагноз сложная атипическая гиперплазия ($n = 13$; 54,2 %) и рак эндометрия ($n = 11$; 45,8 %). Средний возраст больных составил $29,3 \pm 3,1$ года. Наступление менархе до 11 лет было у 18 (75 %) пациенток, первичное бесплодие — у 24 (100 %), хронический эндометрит — у 13 (54,2 %).

Оценка массы тела и распределения жировой ткани выявила индекс массы тела от 30 до 40 у 16 (66,6 %) больных, «абдоминальный тип» ожирения ($OT/OB > 0,85$) — у 7 (29,2 %) больных. Уровень гликемии натощак имел компенсированный или субкомпенсированный характер.

Критериями включения для проведения самостоятельной гормонотерапии были: нереализованная репродуктивная функция и молодой возраст; морфологическое заключение — сложная атипическая гиперплазия эндометрия или высококодифференцированная аденокарцинома эндометрия IA стадии с локализацией в дне и/или боковых стенках матки; а также информированное добровольное согласие пациентки на планируемое лечение [3, 5, 8].

Степень распространения опухоли оценивали по комплексу диагностических мероприятий (ультразвукового исследования (УЗИ) в режиме цветной доплеровского картирования, «Pipelle» или «IPAS» биопсия эндометрия, гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия, морфологическое и иммуногистохимическое исследование полученного материала) [1, 3–5, 8, 9, 13, 14].

Динамическое наблюдение за пациентками во время лечения и гормональной реабилитации осуществляли с помощью широко распространенных инструментальных методов исследования: УЗИ с цветной доплерометрией ежемесячно — в течение первых 6 месяцев, затем с интервалом 2 месяца — в последующие 6–9 месяцев. Аспирационную биопсию эндометрия («Pipelle» или «IPAS») и/или гистероскопию с прицельной биопсией эндометрия осуществляли после дозы достижения эффекта (11,25 мг бусерелина депо, лейпрорелина ацетата депо или 10,8 мг гозерелина), а также по завершении онкологического этапа лечения. Сроки наблюдения за пациентками составили от 3 до 6 лет.

В работе с пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (2000).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Комбинированная гормональная терапия сложной атипической гиперплазии эндометрия

заклучалась в сочетанном применении агониста гонадолиберина № 6 — 3,75 мг бусерелина депо, лейпрорелина ацетат депо внутримышечно или гозерелина 3,6 мг подкожно один раз в четыре недели, на фоне негормональной add-back терапии. После третьей инъекции агониста ГнРГ на фоне медикаментозной аменореи вводили ВЛРС, содержащую 52 мг левоноргестрела («Мирена» Bayer Schering Pharma) с лечебной целью на срок не менее 6 месяцев [6].

КГТ высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия IA стадии заключалась в комплексном применении агониста гонадолиберина — бусерелина депо, лейпрорелина ацетат депо 3,75 мг внутримышечно № 9 или гозерелина 3,6 мг № 9 подкожно один раз в четыре недели на фоне однотипной негормональной add-back терапии. После третьей инъекции агонистов гонадолиберина также вводили ВЛРС с лечебной целью на срок не менее 12 месяцев [6]. Всем пациенткам с метаболическим синдромом в комплексное лечение включали еще и метформин в дозе 1500 мг/сутки. При комплексном обследовании пациенток в 100 % случаев, данных за прогрессирование заболевания за время наблюдения, не получено.

В шести случаях (25 %) наступила желанная спонтанная беременность, которая в пяти случаях (20,8 %) закончилась срочными родами через естественные родовые пути (у 1 — рождение второго ребенка) и в одном случае (4,2 %) — операцией кесарево сечение (в анамнезе рубец на матке).

В качестве наглядного примера случай больной Ч.Е., 27 лет. В 2007 году в Красноярской городской больнице № 4 в результате комплексного обследования (трансвагинальная эхография, гистероскопия, гистологическое исследование соскоба эндометрия), проводимого по поводу первичного бесплодия и нарушения менструального цикла, была выявлена высококодифференцированная аденокарцинома эндометрия (гистологическое исследование № 24507-10). Пациентка направлена в онкологический диспансер для дальнейшего обследования и лечения. Больная соответствовала критериям включения и подписала информированное добровольное согласие на консервативное органосохраняющее гормональное лечение. В течение почти шести месяцев пациентка получала лейпрорелина ацетата депо 3,75 мг (№ 6), а после третьей инъекции ей на один год была введена с лечебной и реабилитационной целью ВЛРС «Мирена» содержащая левоноргестрел. После проведения лечения агонистами гонадотропного рилизинг гормона, а также после извлечения ВЛРС Мирена проводились контрольные гистероскопические исследования с прицельной биопсией эндометрия и гистологическим исследованием. Гистологические исследования показали наличие атрофических маточных желез, а также отсутствие опухолевого роста.

Таким образом, онкологический этап лечения начального РЭ у данной пациентки составил 17,6 месяца. Через 3 месяца после удаления ВЛРС «Мирена» наступила желанная спонтанная бе-

ременность. Беременность протекала нормально. 08.03.2010 г. в родильном доме № 5 г. Красноярск пациентка Ч.Е. в возрасте 30 лет через естественные родовые пути родила здорового мальчика массой 3500 г. ростом 53 см, с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. Общая продолжительность родов составила 14 часов 10 минут. Послеродовый период протекал нормально, пациентка выписана из роддома на пятые сутки. При гистологическом исследовании последа опухолевого роста не было выявлено. Через 8 недель после родов произведена гистероскопия с полным кюретажем полости матки. Морфологическое исследование опухолевого роста не выявило. Данной пациентке была повторно введена «Мирена» с целью профилактики рецидива заболевания, а также с целью контрацепции до следующего планирования беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременность и последующие роды являются заключительным этапом проведенной комбинированной гормональной терапии и максимальной (100 %) медико-социальной реабилитацией пациентки, излеченной от начального рака эндометрия.

Совместное применение агонистов гонадолиберина с введением внутриматочных гормональных релизинг систем, содержащих левоноргестрел, является высоко эффективным методом лечения сложной атипической гиперплазии и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия IA стадии у женщин репродуктивного возраста с нереализованной репродуктивной функцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аспирационная биопсия эндометрия — значение комплексного гистологического и цитологического исследования / Ю.Ю. Табакман [и др.] // Сиб. онкол. журн. — 2007. — Прил. № 1. — С. 85–88.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. — СПб: Фолиант, 2002. — С. 309–381.
3. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. — М.: Мед. информ. агентство, 2005. — 136 с.
4. Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников / Л.А. Ашрафян [и др.] // Практик. онкология. — 2009. — № 2. — С. 71–75.
5. Роль доплерометрии в дифференциальной диагностике патологических процессов эндометрия / А.И. Пашов [и др.] // Сиб. мед. обозрение. — 2002. — № 4. — С. 18–25.
6. Способ лечения начального рака эндометрия: пат. 2428201 Рос. Федерация: МПК А61К38/22, А61К38/31, А61Р35/00 / Пашов А.И., Сивова Е.Н., Цхай В.Б.; заявитель Пашов А.И., Сивова Е.Н., Цхай В.Б.; патентообладатель ГОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ». — № 2010131735/15, заявл. 28.07.2010; опубл. 10.09.2011, Бюл. № 25. — 6 с.
7. Чернуха Г.Е., Могиревская О.А., Шигорева Т.В. Лечебные аспекты внутриматочного воздействия левоноргестрела при гиперплазии эндометрия // StatusPraesens. — 2010. — Т. 2, № 4. — С. 36–38.
8. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Пронин С.М. Органосохраняющее и функционально щадящее лечение начального рака эндометрия // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2007. — № 1–2. — С. 50–53.
9. Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium / T. Schmidt [et al.] // Maturitas. — 2009. — Vol. 62, N 2. — P. 176–178.
10. Minig L., Franchi D., Boveri S. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women // Annals of Oncology. — 2011. — Vol. 22. — P. 643–649.
11. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia / S.D. Reed [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 113, N 3. — P. 655–662.
12. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis / C.A. Petta [et al.] // Hum. Reprod. — 2005. — Vol. 20. — P. 1993–1998.
13. Sawicki V., Spiewankiewicz B., Stelmachov J., Cendrowski K. Color Doppler assessment of blood flow in endometrial cancer // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 2005. — Vol. 26, N 3. — P. 279–284.
14. Silverberg S.G. The endometrium // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2007. — Vol. 131, N 3. — P. 372–382.

Сведения об авторах

Пашов Александр Иванович — доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», д.м.н. (660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1, тел.: 8(913) 533-96-69, 8(391) 237-17-71; e-mail: rachov@mail.ru)

Цхай Виталий Борисович — зав. каф. перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», д.м.н., профессор (660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1, тел.: 8(391) 265-35-84, 8(391) 244-68-17; e-mail: tchai@yandex.ru)

Сивова Евгения Николаевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (660022 г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1, тел.: 8(913) 519-22-79; e-mail: jtufelka@yandex.ru)

М.Ю. Прорубщикова, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН, ПРОХОДЯЩИХ ПРОЦЕДУРУ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

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

Изучено состояние антиоксидантной системы у 74 пациенток, проходящих лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения, в зависимости от эффективности процедуры.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, микроокружение ооцита

THE STATE OF ANTIOXIDANT SYSTEM OF THE WOMEN UNDERGOING THE PROCEDURE OF *IN VITRO* FERTILIZATION

M.Yu. Prorubschikova, L.I. Kolesnikova, L.V. Sutura

Scientific Center of the Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch RAMS, Irkutsk

The antioxidant system activity was studied in 74 patients undergoing infertility treatment by the vitro fertilization, depending on the effectiveness of the procedure.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant defence, oocyte microenvironment

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) постоянно происходят в организме и имеют важное значение для обновления состава и поддержания функциональных свойств биомембран, энергетических процессов, клеточного деления, синтеза биологически активных веществ, внутриклеточной сигнализации [1, 6]. Однако в последнее время широко обсуждается вопрос о роли дисбаланса про- и антиоксидантной систем. В настоящее время считается доказанным, что избыточное накопление продуктов свободнорадикального и перекисного окисления является важным этиологическим фактором возникновения практически всех основных болезней человека и животных на разных стадиях их развития [2, 4, 7]. Повреждающему эффекту свободных радикалов (СР), активных форм кислорода (АФК) противостоит система противooksидательной защиты, главным действующим звеном которой являются антиоксиданты — соединения, способные тормозить, уменьшать интенсивность свободнорадикального окисления, нейтрализовывать СР [3, 5, 8].

Целью исследования явилась оценка активности антиоксидантной системы организма в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у женщин, проходивших лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения, в зависимости от эффективности процедуры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 78 женщин с установленным диагнозом «Бесплодие». Пациентки были включены в научное исследование только после того, как они получили полную информацию о нем и дали осознанное и добровольное согласие на участие. В работе соблюдались этические принципы,

предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.)). Критерием исключения явилось отсутствие сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний. Всем пациенткам проведена процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Индукцию овуляции проводили по общепринятым схемам с использованием агонистов (диферелин) или антагонистов (оргалутран) гонадотропин-рилизинг гормона и рекомбинантных гонадотропинов (пурегон, гонал-ф). В зависимости от исхода программы ЭКО пациентки были разделены на две группы. В первую группу — основную — вошли 34 женщины с клинически подтвержденной беременностью после проведения процедуры ЭКО. Во вторую — группу сравнения — 44 пациентки, у которых беременность после ЭКО не наступила.

Оценку состояния антиоксидантной системы проводили в лаборатории патофизиологии репродукции ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН г. Иркутска. Материалом исследования служили сыворотка крови и фолликулярная жидкость. Забор крови проводили из локтевой вены, натощак, перед проведением трансвагинальной пункции (ТВП). Фолликулярную жидкость получали при пункции доминантных фолликулов во время ТВП.

Оценку общей АОА крови проводили по методу Г.И. Клебанова с соавт. (1988) на спектрофотометре СФ-56, выражали в усл. ед. Определение а-токоферола и ретинола проводили флуориметрическим методом (Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С., 1984) на спектрофлуориметре Shimadzu RF-1501 (Япония). В качестве внешнего стандарта использовались: D,

L, α -токоферол фирмы «Serva» и all-trans-retinol фирмы «Sigma». α -токоферол обладает интенсивной флуоресценцией с максимумом возбуждения при $\lambda = 294$ нм и флуоресценции — при $\lambda = 330$ нм; ретинол — с максимумом возбуждения при $\lambda = 335$ нм и флуоресценции — $\lambda = 460$ нм. Содержание α -токоферола и ретинола выражали в мкмоль/л. Измерения содержания восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона проводили флуориметрическим методом (Hissin P.Y., Hilf R., 1976) на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF-1650 (Япония) при $\lambda_{\text{ex}} = 350$ нм и $\lambda_{\text{em}} = 420$ нм. Концентрацию GSH и GSSG выражали в ммоль/л.

В оценке результатов исследований использована интегрированная система для комплексного статистического анализа и обработки данных в среде STATISTICA 6.1 Stat-Soft® Inc., США. Для представления количественных данных приводили описательные статистики: среднее (M), стандартное отклонение (σ). Для объективной оценки нормальности распределения признаков использовали критерии согласия Шапиро — Уилка и Колмогорова-Смирнова, F-критерия Фишера для дисперсии. Для проверки нулевой статистической гипотезы о наличии различий между группами использовали непараметрические критерии Манна — Уитни, Вальда — Вольфовица и двухвыборочный критерий Колмогорова — Смирнова. Уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов исследования нами получены следующие показатели. Основная группа и группа сравнения были статистически однородны, средний возраст пациенток был $31,26 \pm 3,93$ года и $33,16 \pm 4,48$ соответственно, продолжительность бесплодия — $5,93 \pm 3,51$ года в основной группе и $7,2 \pm 3,93$ года в группе сравнения. Число полученных в результате стимуляции суперовуляции ооцитов были $8,65 \pm 5,94$ и $6,98 \pm 3,77$ соответственно в основной группе и группе сравнения.

Результаты исследования антиоксидантной активности в сыворотке крови пациенток обеих групп представлены в таблице 1. При анализе полученных данных выявлено, что концентрация

витамина А в группе сравнения была достоверно выше, нежели в основной группе и составила $0,56 \pm 0,17$ мкм/л и $0,47 \pm 0,12$ мкм/л соответственно. АОА в первой и второй группах была статистически равнозначна и составила $9,30 \pm 1,06$ усл. ед. и $8,14 \pm 3,35$ усл. ед. соответственно, концентрация витамина Е ($6,98 \pm 1,79$ мкм/л и $6,94 \pm 1,79$ мкм/л), COD ($1,74 \pm 0,14$ усл. ед. и $1,71 \pm 0,12$ усл. ед.), GSH ($2,25 \pm 0,28$ мм/л и $2,26 \pm 0,33$ мм/л) и GSSG ($2,02 \pm 0,32$ мм/л и $2,03 \pm 0,35$ мм/л) также статистически не отличались.

Следует также отметить, что концентрация ретинола в сыворотке крови у женщин первой группы ниже нормы (референтные значения VIT А $0,50 - 2,27$ мкм/л) в 64,71 % случаев, тогда как во второй группе — только в 34,09 % ($p < 0,05$).

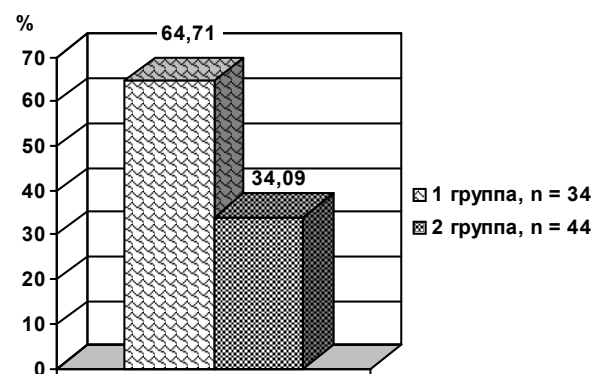


Рис. 1. Процентное соотношение пациенток с концентрацией ретинола в сыворотке крови ниже 0,50 мкм/л.

Показатели антиоксидантной системы организма в фолликулярной жидкости женщин обеих групп отражены в таблице 2. При анализе полученных данных выявлено, что содержание витамина А в первой и второй группах были статистически равнозначны и составляли $0,48 \pm 0,16$ мкм/л и $0,48 \pm 0,18$ мкм/л соответственно. Также статистически не отличается концентрация витамина Е ($6,94 \pm 3,60$ мкм/л и $6,49 \pm 2,60$ мкм/л). Что касается АОА, у пациенток группы сравнения данный показатель был достоверно выше, нежели у женщин основной группы и составил $5,79 \pm 1,75$ усл. ед. и $6,80 \pm 2,14$ усл. ед.

Таблица 1
Показатели антиоксидантной системы в сыворотке крови у женщин, в зависимости от результатов ЭКО

№	Показатели	1 группа (беременные), n = 34	2 группа (небеременные), n = 44	Значимость параметров
1	АОА, усл. ед.	$9,30 \pm 2,48$	$8,14 \pm 3,35$	$pt = 0,09, pf = 0,07$
2	VIT E, мкм/л	$6,98 \pm 1,79$	$6,94 \pm 1,79$	$pU = 0,95, pW = 0,58, pKS > 0,10$
3	VIT A, мкм/л	$0,47 \pm 0,12$	$0,56 \pm 0,17$	$pU = 0,02^*, pW = 0,02^*, pKS < 0,025^*$
4	COD, усл. ед.	$1,74 \pm 0,14$	$1,71 \pm 0,12$	$pU = 0,14, pW = 0,31, pKS < 0,05^*$
5	GSH, мм/л	$2,25 \pm 0,28$	$2,26 \pm 0,33$	$pU = 0,75, pW = 0,93, pKS > 0,10$
6	GSSG, мм/л	$2,02 \pm 0,32$	$2,03 \pm 0,35$	$pt = 0,90, pf = 0,67$

Примечание: * — статистически значимые показатели ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели антиоксидантной системы в фолликулярной жидкости у женщин в зависимости от результатов ЭКО

№	Показатели	1 группа (беременные), n = 34	2 группа (небеременные), n = 44	Значимость параметров
1	АОА, у.е.	5,79 ± 1,75	6,80 ± 2,14	pU = 0,01*, pW = 0,05*, pKS < 0,005*
2	VIT E, мкМ/л	6,94 ± 3,60	6,49 ± 2,60	pU = 0,60, pW = 0,88, pKS > 0,10
3	VIT A, мкМ/л	0,48 ± 0,16	0,48 ± 0,18	pU = 0,60, pW = 0,40, pKS > 0,10

Примечание: * – статистически значимые показатели (p < 0,05).

ВЫВОДЫ

Таким образом, по результатам наших исследований, концентрация ретинола в сыворотке крови и АОА в фолликулярной жидкости пациенток, не получивших эффекта от программы ЭКО, достоверно выше, нежели у беременных женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В.А., Брехман И.И., Голожин В.Г. Перекисное окисление и стресс. – М.: Наука, 2004. – 148 с.
2. Зборовская И.А., Банникова М.В. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты // Вестн. РАМН. – 1995. – № 6. – С. 53–60.
3. Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей – основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами / В.Н. Бобырев [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. – 1994. – № 57 (1). – С. 47–54.

4. Agarwal A., Saleh R.A., Bedaiwy M.A. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction // Fertil Steril. – 2003. – Vol. 79. – P. 829–843..

5. Antioxidants and reactive oxygen species in follicular fluid of women undergoing IVF: relationship to outcome / O. Oyawoye [et al.] // Hum Reprod. – 2003. – Vol. 18. – P. 2270–2274..

6. Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation and anti-oxidation as biomarkers of tissues damage // Clinikal Chemistry, 2005. – Vol. 41, N 12. – P. 1819–1828.

7. Van Blerkom J. Intrafollicular influences on human oocyte developmental competence: perifollicular vascularity, oocyte metabolism and mitochondrial function // Hum Reprod. – 2000. – 15 (Suppl. 2). – P. 173–188..

8. Van Blerkom J. Mitochondria in human oogenesis and preimplantation embryogenesis: engines of metabolism, ionic regulation and developmental competence // Reproduction. – 2004. – Vol. 128. – P. 269–280.

Сведения об авторах

Прорубщикова Мария Юрьевна – аспирант ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-76-76; e-mail: maria-up@rambler.ru)

Колесникова Любовь Ильинична – директор ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, член-корр. РАМН, профессор (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-76-76, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Сутурина Лариса Викторовна – руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-76-76; e-mail: lsuturina@mail.ru)

Н.В. Протопопова^{1,2}, Е.Б. Дружинина², Ю.В. Мыльникова², О.О. Войтова², Н.А. Болдонова²,
А.Ю. Марьянн²

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КРИОПЕРЕНОСОВ В ЦИКЛАХ ЭКО

¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)
² ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (Иркутск)

Перенос криоэмбрионов — менее дорогой и менее агрессивный метод, чем повторная стимуляция яичников и перенос «свежих» эмбрионов. Проведен анализ влияния различных факторов на эффективность криопереносов эмбрионов на примере 118 циклов в программах ЭКО. Основным критерием успеха является качество размороженных эмбрионов.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, криоконсервация эмбрионов, время культивирования, частота наступления беременности

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF FROZEN-THAWED EMBRYOS TRANSFERS IN IVF CYCLES

N.V. Protopopova², E.B. Druzhinina², Yu.V. Mylnikova², O.O. Voitova², N.A. Boldonova²,
A.Yu. Maranan²

¹ Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk

Cryo-embryos transfer is less expensive and less aggressive method in compare with repeated ovarian stimulation and transfer of «fresh» embryos. The article presents the analysis of influence of various factors on the efficiency of cryo-embryo transfers in 118 IVF cycles. The main success criteria is the quality of thawed embryos.

Key words: in-vitro fertilization, cryopreservation of embryos, time of cultivation, the possibility of pregnancy

Криоконсервация гамет и эмбрионов значительно расширила клинические возможности и преимущества в лечении бесплодия в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В настоящее время криоконсервация является широко распространенным, безопасным, экономически целесообразным методом увеличения кумулятивной частоты наступления беременности (ЧНБ) [3]. Частота криопереносов по отношению к общему количеству циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в разных странах по данным литературы значительно колеблется и составляет 2,5 — 50 % (в России данный показатель равен 11 %), что может быть обусловлено степенью оснащения клиник, финансовой, моральной, этической стороной вопроса [3, 9].

В стандартной практике проведения ЭКО в 60 % случаях после переноса эмбрионов остаются излишние эмбрионы, подходящие для проведения криоконсервации [9]. С другой стороны, при отмене переноса свежих эмбрионов в лечебном цикле по различным причинам целесообразно проведение криоконсервации и хранение эмбрионов с целью их отсроченного переноса [6].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния различных факторов на эффективность криопереносов эмбрионов и выделение среди них наиболее значимых показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен анализ 613 лечебных циклов в программе ЭКО за 2011 г. на базе отделения

ВРТ Областного перинатального центра (ОПЦ) города Иркутска. Исследуемая группа женщин с криопереносами эмбрионов ($n = 118$) составила 19,2 % от общего количества циклов, группу клинического сравнения составили 495 пациенток с переносом свежих эмбрионов. Оценивались такие параметры, как возраст, причина бесплодия, схемы контролируемой овариальной стимуляции в лечебных циклах, день культивирования, качество замороженных эмбрионов, выживаемость эмбрионов после разморозки, качество и количество перенесенных криоэмбрионов, день менструального цикла и состояние эндометрия (М-эхо) на момент переноса размороженных эмбрионов, частота наступления беременности (ЧНБ).

Культивирование гамет и эмбрионов осуществлялось на линейке сред фирмы «ORIGIO» (MediCult Media) в четырехлуночных планшетах «Nunc», в СО-инкубаторе ThermoForma. Используемый метод заморозки — витрификация. Заморозка и разморозка эмбрионов проводились по стандартной методике на средах MediCult Vitrification Coolig и MediCult Vitrification Warming («ORIGIO») соответственно. Для заморозки использовались открытые системы Cryoleaf («ORIGIO»), в одну соломину помещалось 2 — 3 эмбриона с последующим переносом в криохранилище (Taylor — Wharton). Селекция эмбрионов для криоконсервации проводилась на 2 — 5-е сутки культивирования по стандартным критериям «хорошего качества», перенос размороженных эмбрионов осуществлялся через

2 часа после разморозки. Перенос эмбрионов проводился по стандартной методике. Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка выполнялась в пакете программ Statistica for Windows v. 6.1 (StatSoft, USA, 2000). Использовались программы дескриптивной статистики, сравнения показателей двух групп по F-критерию Фишера, T-критерию Стьюдента и U-критерия Манна – Уитни; критерия χ^2 . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастной фактор пациенток в программах ЭКО оказывает существенное негативное влияние на эффективность преодоления бесплодия. Угасание репродуктивной функции у женщин начинает регистрироваться в возрасте старше 35 – 36 лет и проявляется увеличением частоты бедного ответа яйчников на стимуляцию овуляции, снижением вероятности имплантации перенесенных эмбрионов, прерыванием беременности на ранних сроках гестации, что может быть связано с ухудшением качества ооцит/эмбрионов, а также с нарушением морфологии эндометрия, обусловленного несбалансированным действием эстрогенов и прогестерона [2, 5]. Нами был проведен анализ ЧНБ в зависимости от возраста пациенток в циклах с переносом размороженных и свежих эмбрионов. Частота наступления беременности у пациенток в циклах с криопереносом эмбрионов не имела статистически значимых различий и составляет 27,3 % в возрасте до 35 лет и 26,3 % в возрасте старше 36 лет. В группе клинического сравнения с переносом свежих эмбрионов ЧНБ также не имела значимых различий в зависимости от возраста пациентки (27,9 – 25,3 %). Полученные нами результаты согласуются с Е.А. Калининой с соавт. (2004), что возраст пациенток не влияет на вероятность наступления беременности при переносе размороженных эмбрионов, а наиболее прогностически значимым фактором наступления беременности является качество переносимых после разморозки эмбрионов. Анализ показал, что в отделении ВРТ ОПЦ г. Иркутска за 2011 год ЧНБ в исследуемой группе с криопереносом эмбрионов не имеет статистически значимых различий от данного показателя группы клинического сравнения и составляет 28,8 – 27,1 % соответственно.

На фоне трубного фактора бесплодия очень часто функция яйчников остается неизменной. Отмечается достаточный овариальный резерв, что способствует созреванию большого количества ооцитов в процессе гонадотропной стимуляции (подходящих для последующей криоконсервации), адекватному стероидогенезу, а также нормальному секреторному развитию и созреванию эндометрия, что способствует нормальной имплантации и высокой ЧНБ. Мужской фактор бесплодия может способствовать низкому проценту оплодотворения ооцитов и получению эмбрионов плохого качества, что снижает вероятность имплантации. Хроническая ановуляция – фактор бесплодия, когда нарушаются оогенез, стероидогенез, секреторная трансформация эндометрия, процесс имплантации и течение ранних сроков беременности [2, 5]. Нами была проанализирована зависимость ЧНБ от причины бесплодия у пациенток с переносом крио- и свежих эмбрионов.

Проведенный анализ показал, что в исследуемой группе ЧНБ достоверно чаще отмечается у пациенток с трубным фактором бесплодия (32,9 %), что не имеет статистически значимых отличий от данного показателя у пациенток с трубным фактором бесплодия в группе клинического сравнения (26,9 %). ЧНБ в исследуемой группе пациенток с мужским фактором бесплодия отмечена в 13,8 % случаях, что в 2 раза реже, чем данный показатель у пациенток в группе клинического сравнения – 29 % ($z_{1-2} = 4,0$; $p_{1-2} < 0,000$). Последний факт может быть объяснен тем, что при мужском факторе бесплодия отмечается низкий процент оплодотворения ооцитов, получение небольшого количества эмбрионов, вследствие этого лучшие эмбрионы отбираются для переноса в «свежем» цикле, замораживанию подвергаются менее качественные эмбрионы.

Известно, что схема контролируемой овариальной стимуляции влияет на эффективность программ ЭКО. Мы провели анализ ЧНБ в зависимости от протокола стимуляции суперовуляции, используемого в цикле забора яйцеклеток, при переносе размороженных и свежих эмбрионов.

По результатам таблицы видно, что ЧНБ при использовании антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ) или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) при переносе как размороженных, так и свежих эмбрионов не имела

Таблица 1

Частота наступления беременности в зависимости от причин бесплодия

Показатели	Криопереносы (n = 118)				Свежие переносы (n = 495)			
	Криопереносы		ЧНБ		Свежие переносы		ЧНБ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Трубный фактор	88	74,6	29	32,9	357	72,1	96	26,9
Мужской фактор	29	24,6	4	13,8*	145	29,3	42	29*
Хроническая ановуляция	14	11,9	3	21,4	75	15,2	14	18,7

Таблица 2

ЧНБ в зависимости от применяемой схемы стимуляции суперовуляции

Схема стимуляции овуляции	Криопереносы (n = 118)				Свежие переносы (n = 495)			
	Криопереносы		ЧНБ		Свежие переносы		ЧНБ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ант-ГнРГ	85	72,0	21	24,7	285	57,6	82	28,8
а-ГнРГ	33	28,0	10	30,3	210	42,4	52	24,8
Р-ФСГ	87	73,7	17	19,5*	254	51,5	79	31,0*
ЧМГ	12	10,2	6	50,0*	118	23,8	31	26,3*
ЧМГ+ р-ФСГ	19	16,1	7	36,8	122	24,6	24	19,7

статистически значимых отличий (24,7 – 30,3 % и 28,8 – 24,8 %). Следует отметить, что в группе клинического сравнения с криопереносами эмбрионов ЧНБ достоверно чаще отмечалась у пациенток с применением в циклах забора яйцеклеток человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ) – 50 % и 36,8 %, чем без его применения – 19,5 % ($z_{1-2} = 4,7$; $p_{1-2} < 0,000$). В состав менотропинов (ЧМГ) входят высокоочищенные как фолликулостимулирующий (ФСГ), так и лютеинизирующий гормоны (ЛГ). По данным литературы снижение концентрации ЛГ в процессе контролируемой овариальной стимуляции способствует нарушению адекватного стероидогенеза, ухудшает качество ооцит/эмбрионов, что приводит к уменьшению пригодных для криоконсервации эмбрионов и уменьшению частоты имплантации (Краснопольская К.В. и др., 2011; Andersen N., Humaidan P., 2006; Durnerin C.I., Erb K., Fleming R., 2008). На основании этого можно предположить, что высокий процент наступления беременности в группе клинического сравнения у пациенток с применением в циклах забора яйцеклеток ЧМГ обусловлен лучшим качеством размороженных эмбрионов.

В настоящее время нет единого мнения о необходимости проведения гормональной подготовки эндометрия для криопереноса эмбрионов. Согласно данным литературы частота использования гормональной подготовки практически равна частоте криопереносов в естественном цикле. Криопереносы после гормональной подготовки более удобны для клиник и пациентов, так как дата переноса может быть определена заранее, требуется менее интенсивный гормональный и УЗИ-мониторинг [3]. Существуют различные схемы подготовки эндометрия к переносу криоэмбрионов. Некоторые авторы считают, что добавление а-ГнРГ повышает ЧНБ после переноса размороженных эмбрионов [12]. Другие исследователи опровергают это предположение, показывая, что подготовка эндометрия без применения и с применением а-ГнРГ дает одинаковый результат. Следует отметить, что стандартная процедура подготовки эндометрия к переносу криоэмбрионов в целом идентична при обоих методах и заключается в последовательном назначении эстрогенных препаратов (прогинова, дивигель) для пролиферации эндометрия с последующей секре-

торной трансформацией гестагенами (утрожестан, дюфастон) [6, 13]. За 2011 год в отделении ВРТ ОПЦ г. Иркутска во всех циклах с криопереносами эмбрионов проводилась десенсибилизация гипофиза а-ГнРГ и гормональная подготовка эндометрия эстроген-, гестаген-содержащими препаратами.

По данным литературы после неудачной попытки ЭКО в лечебном цикле гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе требуется время для восстановления. И в связи с этим 65 % клиник требуют паузу между проведением неэффективного стимулированного цикла и циклом, в котором производится перенос в матку размороженных после криоконсервации эмбрионов [3]. Но до настоящего времени не установлен оптимальный временной интервал между этими циклами. Мы проанализировали эффективность лечения бесплодия в зависимости от продолжительности такого интервала. Проведенный нами анализ показал, что в нашем отделении перенос размороженных эмбрионов в 27,1 % случаев производится в первые 3 месяца после стимулированного цикла, в 28 % – в течение 4,5,6 месяцев, в 44,9 % – спустя 6 месяцев после лечебного цикла. Однако частота наступления беременности при переносе криоэмбрионов в вышеуказанные временные интервалы не имеет статистически значимых отличий и составляет 25; 27,3; 30,2 % соответственно.

За 2011 год в отделении ВРТ ОПЦ г. Иркутска в 58,4 % случаев от всех стимулируемых циклов после переноса свежих эмбрионов оставались излишние эмбрионы, в 32,1 % случаев проводилась криоконсервация эмбрионов. Сохранение жизнеспособности эмбрионов при криоконсервации зависит от ряда как физических (скорость охлаждения, химические криопротекторы, скорость оттаивания), так и эмбриологических (эмбрионы на стадии пронуклеусов, эмбрионы ранних стадий дробления, эмбрионы на стадии морулы и бластоцисты) факторов. Критериями эффективности программ криоконсервации являются морфологическая интактность эмбрионов после оттаивания и их способность к дальнейшему дроблению [1, 4, 6]. По данным литературы выживаемость эмбрионов после криоконсервации составляет 80 – 92 % [1, 9]. Данный показатель отделения ВРТ ОПЦ г. Иркутска за 2011 год составил 94,9 %. Согласно

зарубежным источникам, при криоконсервации эмбрионов на стадии пронуклеусов высока вероятность хаотического рассеивания хромосом и гибели зигот при замораживании, а также невозможно выявить качество эмбриона. Эмбрионы ранних стадий дробления (2–8 бластомеров), на стадии морулы и бластоцисты пригодны для замораживания, если они в соответствии с морфологическими критериями относятся к эмбрионам высокого качества [1, 10, 11, 14]. В группе исследования был проведен анализ ЧНБ в зависимости от стадии развития эмбрионов, подвергнутых криоконсервации. Перенос криоэмбрионов на стадии морулы проведен в 45,8 % случаев, на стадии 3-дневных эмбрионов или бластоцисты — 24,6 и 23,7 % соответственно. ЧНБ чаще отмечена при переносе 3-дневных криоэмбрионов и составила 41,4 %, чем при переносе криоэмбрионов на стадии морулы или бластоцисты, 33,3–21,4 % соответственно. Более высокий процент наступления беременности при переносе 3-дневных криоэмбрионов может быть обусловлен следующим: во-первых, эмбрионы раньше попадают в естественные условия, и этапы развития морулы и бластоцисты (до имплантации) проходят в более оптимальных условиях, чем в условиях культуральной среды, во-вторых, лучшим качеством размороженных эмбрионов.

Успех имплантации во многом зависит от двух важных факторов: качества эмбрионов и состояния эндометрия. Имплантация может произойти только в том случае, если поступивший в матку эмбрион достиг стадии бластоцисты, а эндометрий — рецептивной фазы. Рецептивность эндометрия является частью его функциональной активности, кульминацией комплекса изменений, регулируемых стероидными гормонами. Этот период принято называть «окном имплантации», которое регистрируется на 5–10-й день после овуляции, что соответствует 20–24-му дню менструального цикла. Процессы появления «окна имплантации» и созревания бластоцисты должны быть синхронизированы. Если этого не произойдет, то имплантация не состоится, или беременность прервется на ранних стадиях [2, 6–8]. В группе исследования был проведен анализ ЧНБ в зависимости от стадии развития эмбрионов и дня менструального цикла, когда осуществлялся криоперенос. Перенос 3-дневных криоэмбрионов

достоверно чаще осуществлялся на 18-й день менструального цикла (58,6 % случаев), эмбрионов на стадии морулы — на 19-й день (46,3 %), на стадии бластоцисты — на 20-й день менструального цикла (53,6 %). На основании этого можно предположить, что только в половине циклов с криопереносами эмбрионов проводится синхронизация процессов созревания бластоцисты к началу появления «окна имплантации» на 20-е сутки менструального цикла. ЧНБ достоверно чаще отмечалась при переносе 3-дневных криоэмбрионов на 18-й день менструального цикла (24,1 %), а при переносе морулы — на 19-й день (16,7 %). Однако при переносе криоэмбрионов на стадии бластоцисты отмечалась низкая ЧНБ и составляла 3,6–7,1 % независимо от дня переноса, что может быть обусловлено низким качеством переносимых бластоцист.

Вопрос о наличии взаимосвязи толщины эндометрия (М-эхо) и вероятности последующей имплантации при использовании методов ВРТ остается в определенной мере открытым. По данным А. Вейсмана (2011 г.), приблизительно 60 % клиник считают, что толщина эндометрия должна быть как минимум 7 мм, 11 % клиник удовлетворены 6 мм, в 22 % клиник нет требования минимально необходимой толщины эндометрия, а 8 % — не принимают толщину эндометрия во внимание. Нами была проанализирована частота наступления беременности в зависимости от толщины эндометрия в день назначения препаратов прогестерона для проведения криопереноса эмбрионов в этом цикле.

Анализ показал, что как в исследуемой группе пациенток, так и в группе клинического сравнения достоверно чаще перенос эмбрионов осуществлялся при толщине эндометрия, равной 10 мм и более, 43,2–68,7 % соответственно, однако рост эндометрия более 10 мм достоверно чаще отмечен в группе клинического сравнения ($z_{1-2} = 5,4$; $p_{1-2} < 0,000$). Перенос эмбрионов при толщине эндометрия менее 7 мм в обеих группах производился в единичных случаях и составил 1,7 % и 1,4 % соответственно, причем наступление беременности в данных случаях не зарегистрировано. Наибольшая ЧНБ как в исследуемой группе пациенток с криопереносом эмбрионов, так и в группе клинического сравнения с переносом свежих эмбрионов отмечалась при толщине эндометрия 10 мм и более,

Таблица 3

ЧНБ в зависимости от толщины эндометрия

Показатели	Криопереносы (n = 118)				Свежие переносы (n = 495)			
	Криопереносы		ЧНБ		Свежие переносы		ЧНБ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Менее 7 мм	2	1,7	–	–	7	1,4	–	–
7 мм	4	3,4	1	0,8	11	2,2	2	0,4
8 мм	24	20,3	6	5,1	45	9,1	10	2
9 мм	37	31,4	11	9,3	92	18,6	20	4
Более 10 мм	51	43,2*	17	14,4	340	68,7*	99	20

ЧНБ в зависимости от количества перенесенных криоэмбрионов

Показатели	Криопереносы (n = 118)			
	Криопереносы		ЧНБ	
	n	%	n	%
1 эмбрион	12	10,2	1	8,3
2 эмбриона	83	70,3*	24	28,9*
3 эмбриона	23	19,5*	10	43,5*

14,4 – 20 % соответственно. ЧНБ имела тенденцию к росту по мере утолщения эндометрия, что также отмечалось в обеих группах пациенток, однако статистически значимых различий не выявлено. Следует отметить, что в обеих группах пациенток при одинаковой толщине эндометрия ЧНБ также не имела значимых отличий. Полученные данные подтверждают мнение большинства исследователей о том, что значение толщины эндометрия менее 7 мм является субоптимальным в отношении дальнейшего развития беременности, а толщина эндометрия более 9 – 10 мм, особенно при сочетании с его многослойной эхо-структурой, отражает оптимальную функциональную готовность эндометрия к имплантации [2, 6, 8].

Частота многоплодных беременностей в циклах ЭКО достаточно высока, что влечет за собой серьезные проблемы акушерского характера. В настоящее время рекомендуется переносить не более 2-х эмбрионов. Однако пациенткам старшего репродуктивного возраста, при многократных неудачных попытках ЭКО, получении эмбрионов низкого качества возможен перенос 3-х эмбрионов [4, 9]. Мы провели анализ ЧНБ в зависимости от количества перенесенных размороженных эмбрионов.

Анализ показал, что перенос 3-х размороженных эмбрионов достоверно чаще способствует наступлению беременности – 43,5 % случаев, чем перенос 1-го или 2-х эмбрионов (8,3 % и 28,9 % соответственно), что может быть обусловлено низким качеством переносимых эмбрионов. Причем развитие многоплодной беременности отмечалось только в 2-х случаях при переносе 2-х эмбрионов (8,3 %), при переносе 1-го и 3-х эмбрионов многоплодие не отмечалось.

В исследуемой группе пациенток в 15 (12,7 %) случаях перенос размороженных эмбрионов проводился после отмены переноса свежих эмбрионов в стимулируемом цикле по причине развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Впоследствии в 14 (93,3 %) случаях эти эмбрионы подверглись криоконсервации, а 9 (60 %) пациенткам были проведены криопереносы эмбрионов, из которых у 5 (33,3 %) отмечено наступление беременности. По данным литературы, частота наступления беременности при переносе размороженных после криоконсервации эмбрионов составляет 28 – 29,5 % [3, 9]. Полученные нами данные соответствуют

общим результатам ЭКО. Очевидно, что одним из профилактических мероприятий у пациенток программы ЭКО и ПЭ с высоким риском развития СГЯ является отмена переноса эмбрионов, их криоконсервация и последующий перенос в нестимулируемом цикле.

Таким образом, в результате исследования определены наиболее прогностически значимые факторы наступления беременности после переноса размороженных эмбрионов в программах ЭКО.

ВЫВОДЫ

1. Возраст пациенток не влияет на частоту наступления беременности при переносе размороженных эмбрионов.
2. Вероятность наступления беременности у пациенток с мужским фактором бесплодия при переносе размороженных эмбрионов в 2 раза ниже, чем при переносе свежих эмбрионов.
3. Применение в циклах забора яйцеклеток схем с а-ГнРГ или ант-ГнРГ не влияет на ЧНБ при переносе размороженных эмбрионов. Однако применение ЧМГ улучшает качество эмбрионов, что увеличивает ЧНБ при криопереносах эмбрионов.
4. Частота наступления беременности при переносе криоэмбрионов не зависит от временного интервала между лечебным циклом и циклом с переносом размороженных эмбрионов.
5. При переносе 3-дневных криоэмбрионов ЧНБ регистрируется достоверно чаще, чем при переносе криоэмбрионов на стадии морулы или бластоцисты.
6. Толщина эндометрия более 9 – 10 мм, особенно при сочетании с его многослойной эхо-структурой, отражает оптимальную функциональную готовность эндометрия к имплантации.
7. При переносе 3-х размороженных эмбрионов ЧНБ отмечается достоверно чаще, чем при переносе 1-го или 2-х эмбрионов.
8. У пациенток с высоким риском развития средней и тяжелой степени СГЯ целесообразно отменять перенос эмбрионов, проводить криоконсервацию эмбрионов «хорошего» качества и последующий их перенос в нестимулируемом цикле.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирова А.Ф., Керимова Г.М. Результаты переноса криоконсервированных эмбрионов в полость матки у пациенток с предыдущей неудач-

ной попыткой ЭКО // Проблемы репродукции. — 2009. — № 1. — С. 63–64.

2. Вартанян Э.В., Айзикович И.В., Антонов А.Р. Причины неудач ЭКО (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2010. — № 3. — С. 57–61.

3. Вейсман А. Перенос криоэмбрионов // Проблемы репродукции. — 2010. — № 2. — С. 34–40.

4. Корсак В.С. Руководство по клинической эмбриологии / Под ред. В.С. Корсака. — М.: Издательство МК, 2011. — 157–179 с.

5. Крстич Е.В., Краснополянская К.В., Кабанова Д.И. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 2. — С. 48–53.

6. Некоторые клинико-эмбриологические аспекты программы переноса криоэмбрионов / Е.А. Калинина [и др.] // Проблемы репродукции. — 2004. — № 6. — С. 28–33.

7. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 166 с.

8. Функциональная активность эндометрия влияет на результаты ЭКО и перенос эмбрионов: молекулярные механизмы регуляции фертиль-

ности / В.А. Бурлев [и др.] // Проблемы репродукции. — 2010. — № 2. — С. 41–52.

9. Элдер К., Дэйл Б. Экстракорпоральное оплодотворение. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 220 с.

10. A quantitative analysis of the impact of cryopreservation on the implantation potential of human early cleavage stage embryos / D. Edgar [et al.] // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 15. — P. 175–179.

11. Cryopreservation of human embryos at the morula stage and outcomes after transfer / Tao Jun [et al.] // Fertil. Steril. — 2003. — Vol. 82. — P. 108–118.

12. Endometrial preparation for frozen-thawed embryo transfer with or without pretreatment with gonadotropin-releasing hormone agonist / L. Dal Prato [et al.] // Fertil. Steril. — 2002. — Vol. 77. — P. 959–960.

13. Prospective randomized study of two cryopreservation policies avoiding embryo selection: the pronucleate stage leads to a higher cumulative delivery rate than the early cleavage stage / A. Senn [et al.] // Fertil. Steril. — 2000. — Vol. 74. — P. 946–952.

14. To blastocyst or not to blastocyst? / M. Alper [et al.] // Hum. Reprod. — 2001. — Vol. 16. — P. 617–619.

Сведения об авторах

Протопопова Наталья Владимировна — зав. кафедрой перинатальной и репродуктивной медицины, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», руководитель лаборатории вспомогательных репродуктивных технологий и перинатальной медицины ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. (3952)407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Дружинина Елена Борисовна — заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ – ГУЗ – ИОКБ, ассистент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», доктор медицинских наук, (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 83952407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Мыльникова Юлия Владимировна — врач акушер-гинеколог, отделение вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ – ГУЗ – ИОКБ, кандидат медицинских наук, (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 83952407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Войтова Ольга Олеговна — врач-эмбриолог, отделение вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ – ГУЗ – ИОКБ (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 83952407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Болдонова Наталья Александровна — аспирант кафедры перинатальной и репродуктивной медицины, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 83952407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Марянян Анаит Юрьевна — врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИГМУ, кандидат медицинских наук, (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. 83952685744; e-mail: anait_24@mail.ru).

Н.В. Протопопова^{1,2}, Е.В. Одареева², Н.Н. Бондаренко²**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ ВЫСОКОГО ПЕРИНАТАЛЬНОГО РИСКА**¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)
² ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования (Иркутск)*Использование КТГ и доплерометрии сосудов пуповины позволяет обеспечить диагностику начальных признаков гипоксии плода, прогнозировать исход беременности и родов.***Ключевые слова:** доплерометрия, кардиотокография, гипоксия, беременность, роды, новорожденный**COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF THE FETUS IN PREGNANCY OF HIGH PERINATAL RISK**N.V. Protopopova^{1,2}, E.V. Odareeva², N.N. Bondarenko²¹ Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences² Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk*The use of cardiotocography and Doppler of umbilical vessels allows to diagnose fetal hypoxia at early stages and to prognose the pregnancy outcomes.***Key words:** Doppler, cardiotocography, hypoxia, pregnancy, childbirth, newborn

Совершенствование диагностики гипоксии плода и плацентарной недостаточности на ранних стадиях их развития является важной основой профилактики тяжелых перинатальных осложнений [1, 4].

Большое клиническое значение в современных условиях имеет изучение состояния кровообращения в сосудах матки и плода, поскольку гемодинамические нарушения являются определяющими в патогенезе многих осложнений беременности [2, 4].

Особое значение для оценки состояния плода, отражающего задержку его развития, плацентарную недостаточность и гипоксию, имеет доплерометрия как метод оценки состояния кровообращения в сосудах матери и плода [2, 3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью изучения гемодинамики в артериальных сосудах и венах плода при осложненном течении беременности проведено динамическое обследование 202 беременных с плацентарной недостаточностью (ПН), внутриутробной гипоксией и задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), 30 женщин с неосложненным течением беременности.

В процессе комплексного обследования беременных наряду с общеклиническими методами осуществлялись эхографическое, доплерометрическое и кардиотокографическое исследование. Использовали в исследовании кардиотокограф «Fetal Monitor AM66» (Германия), ультразвуковой аппарат «Philips HD 22XE» (Германия). Для изучения гемодинамики фетоплацентарного комплекса проводилось морфологическое исследование плацент. Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы Statistica for Windows v. 6.1 (StatSoft, USA, 2000).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами были обследовано 232 беременные женщины в сроке от 26 до 38 недель беременности. В зависимости от диагностического подхода и исхода родов для плода они были разделены на три клинические группы:

- I группу составили 111 женщин, которые обследованы во время беременности по традиционной общепринятой методике,
- II клиническую группу составили 91 беременная, в программу обследования которых были включены дополнительные исследования сосудов пуповины,
- в III группу сравнения вошли 30 беременных с неосложненным течением беременности.

При анализе соматической патологии у беременных нами отмечен высокий уровень заболеваний (74 %) в I клинической группе ($p < 0,05$). Во II клинической группе соматическая патология была у 69,3 % беременных.

Анализ данных фетометрии позволил диагностировать ЗВУР плода в I клинической группе у 97 женщин (87,3 %) и во II — у 68 (74,7 %), которая во всех случаях была подтверждена объективно после родов. Задержка развития плода характеризовалась наличием несоответствия размеров одного или всех фетометрических параметров срока беременности.

Важным дополнением к фетометрии в оценке состояния плода была кардиотокография.

Уровень базального ритма сердечных ударов плода у беременных группы клинического срав-

нения был стабильным и находился в интервале 130 – 150 уд. в минуту. У беременных с нарушением состояния плода по данным доплерометрии в 39,5 % случаев этот показатель был на уровне 120 – 130 уд./мин. или 150 – 160 уд./мин.

В группе здоровых беременных у 6,4 % женщин, по данным КТГ, отмечалось снижение компенсаторно-приспособительных возможностей плода, хотя состояние матери, маточно-плацентарно-плодового кровообращения и в последующем, состояние новорожденного, этого не подтверждали.

Напротив, в I клинической группе у 19,4 % беременных данные КТГ были без каких-либо признаков страдания плода. У 81,6 % беременных этой группы показатели КТГ свидетельствовали о различной степени гипоксии плода. Во II клинической группе у 79,7 % беременных показатели КТГ свидетельствовали также об имеющейся гипоксии плода.

Оценивая состояние кровотока, наряду с определением гемодинамики в артерии пуповины, важное значение имеет доплерометрия в ее терминальных ветвях.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что изучаемые показатели кровотока в I и II группах сохранились на более высоких значениях, чем в группе клинического сравнения, показатели ИР подтверждают наличие сосудистого сопротивления при ПН в системе терминальных ветвей артерии пуповины.

С целью изучения особенностей кровотока в разных отделах вены пуповины, мы проводили доплеровское исследование кровотока в интраабдоминальном отделе вены пуповины. Полученные данные показывают снижение скорости кровотока в вене пуповины при ЗВУР, и наиболее существенные различия наблюдаются в 26 – 32 недели: $11,38 \pm 0,25$ см/сек. и $12,30 \pm 0,52$, при неосложненном течении беременности $16,14 \pm 0,32$ см/сек. ($p < 0,001$).

Было установлено, что важным диагностическим критерием неблагоприятного прогноза для плода является наличие патологических пульсаций в вене пуповины, которые были выявлены нами у плодов, родившихся в последствие в состоянии асфиксии.

Анализируя доплерограммы кровотока в венозном протоке у плодов с ЗВУР, нами были обнаружены следующие изменения кривых скоростей кровотока: максимальная систолическая скорость кровотока и максимальная диастолическая скорость кровотока снижались по сравнению с группой контроля.

Важным критерием клинической оценки течения беременности, диагностики ее патологии и патологии плода является патологическое исследование плаценты. Хроническая плацентарная недостаточность с различными признаками компенсаторных процессов подтверждены были во всех случаях. Ворсинчатое дерево представлено было слабо васкуляризованными ворсинами, наличием синцитиальных узлов. В створчатых ворсинах всех калибров артерии имели узкий просвет и утолщенную стенку за счет гипертрофии и склероза мышечного слоя. Другими патоморфологическими изменениями были плацентарные инфаркты, кальциноз, некроз фибриноида ворсин, стромальный фиброз, которые отдельно либо в различных сочетаниях встречались у 82 % обследованных.

Клинико-лабораторное обследование проведено у 232 новорожденных. У 62 (55,8 %) новорожденных I группы период ранней неонатальной адаптации протекал без особенностей и заканчивался к 6 – 8 суткам.

У 51 (57,1 %) новорожденных II группы период ранней неонатальной адаптации протекал без особенностей и заканчивался также к 6 – 8 суткам. 45 новорожденных II клинической группы родилось с оценкой по шкале Апгар 7 – 9 баллов; 36 – в со-

Показатели кардиотокограмм плодов у обследованных беременных ($M \pm m$)

Группа беременных	БЧСС	АМО	Акцелерация			Децелерация		
			кол-во	амплитуда (уд./мин.)	продолжительность / мин.	кол-во	амплитуда (уд./мин.)	продолжительность / мин.
Контроль	$144,2 \pm 1,2$	$11,2 \pm 0,43$	$14,9 \pm 0,42$	$24,3 \pm 0,9$	$11,6 \pm 0,46$	$0,12 \pm 0,06$	$16,3 \pm 1,2$	$0,64 \pm 0,07$
I группа	$149,1 \pm 1,9$ $< 0,05$	$6,9 \pm 0,38$ $< 0,01$	$5,8 \pm 0,47$ $< 0,001$	$21,2 \pm 1,1$ $< 0,05$	$11,1 \pm 0,35$ $< 0,05$	$2,6 \pm 0,33$ $< 0,001$	$20,9 \pm 1,7$ $< 0,05$	$2,9 \pm 0,55$ $< 0,001$
II группа	$155,6 \pm 2,4$ $< 0,05$	$4,8 \pm 0,4$ $< 0,001$ $< 0,01$	$3,6 \pm 0,32$ $< 0,01$ $< 0,01$	$16,9 \pm 1,3$ $< 0,05$ $< 0,01$	$10,2 \pm 0,4$ $< 0,001$ $< 0,01$	$3,6 \pm 0,38$ $< 0,001$ $< 0,01$	$25,8 \pm 2,1$ $< 0,001$ $< 0,05$	$3,7 \pm 0,63$ $< 0,001$ $< 0,01$

Примечание: p_1 – достоверность различий с группой контроля, p_2 – достоверность различий показателей I и II групп.

Значение СДО, ИР и ПИ в терминальных ветвях артерии пуповины в III триместре беременности

Срок гестации	I группа			II группа			Контроль		
	СДО	ИР	ПИ	СДО	ИР	ПИ	СДО	ИР	ПИ
32–34 нед.	$2,92 \pm 0,16$ $p < 0,01$	$0,74 \pm 0,03$ $p < 0,01$	$0,96 \pm 0,04$ $p < 0,01$	$3,02 \pm 0,18$ $p < 0,01$	$0,76 \pm 0,02$ $p < 0,01$	$0,99 \pm 0,09$ $p < 0,01$	$2,13 \pm 0,14$	$0,52 \pm 0,03$	$0,68 \pm 0,02$

Примечание: p – достоверность различий с группой клинического сравнения.

Таблица 3

Показатели кровотока в венозном протоке при ЗВУР плода ($M \pm m$)

Показатели	Беременные с ЗВУР плода	Контрольная группа
	32–34 нед.	32–34 нед.
Максимальная систолическая скорость кровотока (см/сек.)	$35,8 \pm 0,20$ $p < 0,01$	$42,0 \pm 0,36$
Максимальная диастолическая скорость кровотока (см/сек.)	$32,0 \pm 0,56$ $p < 0,001$	$38,6 \pm 0,72$
Минимальная скорость кровотока в течение предсердного сокращения (см/сек.)	$17,17 \pm 0,48$	$16,54 \pm 0,75$
Индекс венозного кровотока (ИВП)	$0,47 \pm 0,01$ $p < 0,01$	$0,56 \pm 0,01$
Пульсационный индекс для вены (ПИВ)	$0,75 \pm 0,16$ $p < 0,01$	$0,62 \pm 0,08$

Примечание: p – достоверность различия по сравнению с контролем.

стоянии легкой асфиксии 6–7 баллов; 10 детей родилось с оценкой 2–4 баллов.

У 89 новорожденных обеих групп наблюдались нарушения периода адаптации, которые сопровождались изменениями со стороны ЦНС (нарушение гемоликвородинамики), большой первоначальной потерей массы и поздним ее восстановлением, развитием синдрома дыхательных расстройств.

Результаты проведенного исследования показали, что комплексная оценка состояния плода, включающая доплерометрию артерии пуповины и ее терминальных ветвей, интраабдоминального отдела вены пуповины и венозного протока, проведение кардиотокографии является оптимальной для обследования женщин высокого перинатального риска и оказывает важное влияние на тактику ведения беременности и родов. В связи с экстренным родоразрешением по показаниям со стороны плода и проведением интенсивной терапии новорожденных, удалось избежать перинатальных потерь.

Таким образом, комплексное исследование параметров кровотока позволяет более объективно оценивать тяжесть нарушения состояния плода и наличие гипоксии плода при различных видах

акушерской патологии. Сочетанное использование КТГ и доплерометрии сосудов пуповины позволяет осуществлять диагностику начальной стадии гипоксии плода, прогнозировать дальнейшее течение беременности и родов, определять наиболее оптимальные сроки и метод родоразрешения с целью улучшения исходов беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И. Развитие перинатального акушерства (проблемы и решения) // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». — М., 2002. — С. 6–8.
2. Михайлов А., Тунелла Р. Клиническое руководство по асфиксии плода и новорожденного. — Изд-во: Петрополис, 2001. — 144 с.
3. Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Черкезова Э.И. Новые подходы к оценке плодового кровотока при физиологической беременности. Роль венозного протока и нижней полой вены // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 5. — С. 11–15.
4. Хофмейр Д.Ю., Нейлсон Д.П., Алфирович З. Кокрановское руководство: Беременность и роды / Под общей ред. Г.Т. Сухих. Пер. с англ. В.И. Кандора, О.В. Ереминой. — М.: Логосфера, 2010. — 440 с.

Сведения об авторах

Протопопова Наталья Владимировна – руководитель лаборатории вспомогательных репродуктивных технологий НЦ ПЗС и РЧ СО РАМН, заведующая кафедрой перинатальной и репродуктивной медицины ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования, д.м.н., профессор (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, областной перинатальный центр, e-mail: doc_protoporova@mail.ru, факс 8(3952)407910)

Одареева Елена Владимировна – доцент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования, к.м.н. (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, областной перинатальный центр)

Бондаренко Наталья Николаевна – ассистент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, областной перинатальный центр)

Е.С. Свердлова, В.Н. Дудакова

ПАПИЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ЖЕНЩИН С ВИЧ

ГБОУ ДПО Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования (Иркутск)

Изучены заболевания шейки матки у 733 женщин, живущих с ВИЧ, по разработанному диагностическому стандарту и установлено, что эти пациентки имеют высокий индекс половых инфекций и мультифокальные проявления папилломавирусных поражений. Определены кольпоскопические признаки ВПЧ у ВИЧ+ и проанализирована недостаточная информативность цитологического исследования из-за сопутствующих генитальных инфекций, наряду с важностью морфологически подтвержденного диагноза. Установлено, что ВПЧ не элиминируется с течением времени, а приводит к дисплазиям цервикального эпителия. Сделан вывод о целесообразности активного поиска цервикальной неоплазии у женщин с двойной вирусной инфекцией (ВПЧ и ВИЧ). Тяжесть выявленных изменений зависит от сочетания ВПЧ с другими ИППП, уровня CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки. АРВТ реально предупреждает развитие рака шейки матки.

Ключевые слова: ВИЧ, ВПЧ, дисплазия, кондиломы

PAPILOMAVIRUS INFECTION IN WOMEN WITH HIV

E.S. Sverdlova, V.N. Dudakova

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk

We developed diagnostic protocol and studied cervical diseases in 733 women with HIV. There were found high incidence of sexual transmitted diseases and multifocal papilloma in these patients. We describe colposcopic signs of cervical papilloma virus infection in HIV-positive women. We suppose that low information content of cervical cytology could be connected with concomitant infections. We also found that HIV is not eliminated but cause to dysplasia of cervical epithelium. That is why we suppose to optimal to pay an attention to cervical neoplasms in women with HIV-PVI association. Severity of observed cervical changes was depended on the associations with sexual transmitted infections, CD4+ lymphocytes level and total virus load.

Key words: HIV, PVI, cervical dysplasia, condyloma

Чума и холера — заболевания прошлого. ВИЧ и ВПЧ — заболевания настоящего. Насколько трагично их сочетание? Каким образом влияет один вирус на другой? Как изменяется качество жизни и ее продолжительность при сочетании этих двух инфекций? Ученые разных стран отвечают на эти вопросы однозначно: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающий системный приобретенный иммунодефицит, в сочетании с вирусом папилломы человека (ВПЧ), поражающим кожу и слизистые и вызывающим местный иммунодефицит, способствуют развитию как пролиферативных доброкачественных заболеваний, таких, как кондиломы, так и формированию предраковых и злокачественных процессов нижнего отдела генитального тракта, анальной области, ротоглотки и т.д. [1, 6, 8]. В настоящее время в мире насчитывается более 40 миллионов ВИЧ-инфицированных людей. Их количество растет, приобретая в отдельных регионах характер эпидемии. В Иркутской области по состоянию на 01.01.12 на учете в Центре по борьбе с инфекционными заболеваниями и СПИДом состояло 28341 пациентов, что составляет 116,7 на 100 тыс. населения (показатель по РФ — 44,1). При этом наблюдаются две важных тенденции: феминизация контингента заболевших и преобладание полового пути передачи ВИЧ. На самом деле одно вытекает из другого. В конце девяностых — начале двухтысячных в Иркутске основной путь передачи ВИЧ был парентеральный, основной контингент

инфицированных — молодые люди от 17 до 25 лет — потребители внутривенных наркотиков. В 2003 — 2007 гг. часть этих молодых людей, отказавшись от психотропных препаратов и коренным образом изменив свою жизнь, стали создавать семьи, даже не зная о своем ВИЧ-статусе, и только их беременные жены, вставая на учет в женскую консультацию, узнавали о ВИЧ-инфицировании. Часть пациентов, зная о своем заболевании, инфицировали своих половых партнеров, не пользуясь барьерными методами контрацепции. В настоящее время половой путь передачи стал основным и составляет по разным источникам от 62,2 до 82 % [3, 4, 7]. В 2011 году в Иркутске зарегистрировано 1365 новых случаев ВИЧ-инфекции у женщин, 94 % из которых — фертильного возраста. Их репродуктивное поведение, подготовка к беременности, проведение профилактики вертикальной передачи ВИЧ и лечение гинекологических заболеваний становятся еще одной важной проблемой для врачей акушеров-гинекологов [2, 5, 6].

Цель работы: изучение распространенности и характера проявлений папилломавирусной инфекции среди женщин, живущих с ВИЧ, а также оценка применяемых диагностических и лечебных алгоритмов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В кабинете патологии шейки матки, организованном на кафедре акушерства и гинекологии Иркутской государственной медицинской ака-

демии последипломного образования врачей, на сугубо добровольной основе с информированным согласием на обследование и лечение согласно Декларации о правах человека обследованы 641 небеременная и 92 беременных ВИЧ-позитивных женщины. Обследование включало: анамнез, общий и гинекологический осмотр, бактериоскопические, бактериологические, онкоцитологические исследования, ПЦР на хламидии и ВПЧ. При положительном ВПЧ-скрининге проводилось генотипирование и количественный ВПЧ-тест «АмплиСенс ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT» производства ФГУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. Обязательным методом диагностики была расширенная вульво- и кольпоскопия на цифровом видеокольпоскопе Sensitec-2006, биопсия и выскабливание цервикального канала (по показаниям). Все женщины имели ВИЧ-1, стадии заболевания 3 и 4А. Лабораторная диагностика ВИЧ проводилась методами ИФА (скрининговый тест) и иммунного блоттинга (верификации антител к различным вирусным белкам), качественное определение РНК ВИЧ осуществлялось с помощью ПЦР, методом молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот с оценкой интенсивности репликации ВИЧ определялась «вирусная нагрузка». Иммунологическими методами изучалась численность популяций CD4⁺ (Т-хелперы) и CD8⁺ (Т-супрессоры) лимфоцитов, их соотношения (иммунорегуляторный индекс), а также продукция интерферонов, интерлейкинов и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе небеременных женщин (641) средний возраст обследуемых составил 23–28 лет. Сочетание ВИЧ с другими инфекциями было следующим: с туберкулезом — 26 (4,1 %); с сифилисом — 83 (12,9 %); с гонореей — 4 (0,6 %); с трихомонозом — 42 (6,6 %); с хламидиозом — 25 (3,9 %); с генитальным герпесом — 11 (1,7 %); с уреаплазмозом — 47 (7,3 %); с вагинальным кандидозом — 219 (34,2 %); с бактериальным вагинозом — 207 (32,3 %). У большинства женщин обнаружено несколько половых инфекций и нарушения вагинального микробиоценоза. При осмотре у 176 (27,5 %) женщин обнаружены кондиломы различной величины, располагающиеся в области больших и малых половых губ, на задней спайке влагалища, в области клитора и парауретральных желез, а также на промежности и вокруг ануса. Кондиломы в большинстве наблюдений были белесыми, влажными, не кератинизированными, на широком основании, с пальцеобразными выростами неправильной формы и при касании легко травмировались и кровоточили, при осмотре кольпоскопом имели типичную древовидную капиллярную сеть, Шиллер-тест был неоднозначным (сомнительным). На шейке матки по цитологии и кольпоскопии эпителий с различной степенью атипии обнаружен у 124 (19,3 %) пациенток. Наиболее типичным проявлением ВПЧ в данной категории больных явились участки густого воз-

вышающегося уксуснобелого эпителия (УБЭ), имеющего на поверхности вдавления, напоминающие следы на высыхающем песке — у 33 (26,6 %), распространенная толстая лейкоплакия — у 17 (13,7 %) и грубая пунктация — у 11 (8,9 %). При проведении Шиллер-теста участки гиперкератоза оставались непрокрашенными, а участки многослойного плоского эпителия, воспринимающие йод, накапливали его в виде отдельных более темных и возвышающихся точек. Обнаружение койлоцитов — клеток с обширной зоной просветления вокруг ядра — и дискератоцитов — клеток с увеличенным темным пикнотическим ядром из поверхностных ороговевающих слоев многослойного плоского эпителия (МПЭ) — подтверждали папилломавирусную инфекцию. Цитологически плоскоклеточный рак обнаружен у 1 (0,8 %), признаки тяжелой дисплазии (HSIL) — у 1 (0,8 %), слабая дисплазия с койлоцитами и дискератоцитами (LSIL) — у 22 (17,8 %), гипер- и паракератоз — у 14 (11,2 %), воспалительный тип мазка (ASCUS) — у 39 (31,5 %) и 1 класс цитологического мазка (NIL) — у 47 (37,9 %). ВПЧ более 10⁵ копий обнаружены у 115 (92,7 %) обследованных, преобладали сочетания 16, 33 и 35 генотипов. Всем пациенткам выполнена прицельная биопсия и соскоб цервикального канала. По данным морфологического заключения больные распределились следующим образом: дисплазия первой степени — у 14 (11,3 %); дисплазия второй степени — у 64 (51,6 %); дисплазия третьей степени — у 32 (25,8 %) и инвазивный рак — у 14 (11,3 %). Несоответствие цитологических и морфологических заключений вероятнее связано с выраженными воспалительными процессами экзо- и эндоцервикса, которые мешали цитологу в оценке цервикальных мазков. Соотношение аномальных кольпоскопических картин, соответствие цитологическим заключениям и тяжесть дисплазии находились в прямой зависимости от вирусной нагрузки ВИЧ, которая колебалась от 912 (при ЦИН-1) до 928 000 (при инвазивном раке). Назначение антиретровирусной терапии в сочетании с деструктивными методами лечения шейки матки позволило стабилизировать процесс на стадии ЦИН-2 у 45 (70,3 %) и ЦИН-3 — у 28 (87,5 %) ВИЧ-позитивных женщин. В тех случаях, когда не проводилось специфическое лечение, процесс перехода из дисплазии средней степени в пре- и инвазивный рак составил от 6 месяцев до 1 года (у 23 (23,4 %) пациенток).

В группе 92 ВИЧ-позитивных беременных (22–35 лет) сочетание приобретенного иммунодефицита с другими генитальными инфекциями выявлено у 68 (73,9 %) беременных: у 22 (32,3 %) — кандидоз, у 8 (11,8 %) — ВПГ, у 12 (17,6 %) — трихомоноз и уреаплазмоз, у 14 (20,7 %) — хламидиоз, уреаплазмоз и трихомоноз, у 12 (17,6 %) — трихомоноз и кандидоз. У 56 (60,9 %) беременных наблюдались множественные остроконечные кондиломы вульвы, которые формировались в ранние сроки беременности и к середине гестации достигали достаточно больших, а в 4 случаях гигантских размеров, мешая есте-

ственным физиологическим отправлениям: мочеиспусканию и дефекации. У 37 (40,2 %) беременных на различных сроках гестации были обнаружены признаки ВПЧ-поражения шейки матки. Методы диагностики были те же, что и у небеременных женщин. При подозрении на дисплазию цервикального эпителия проводилось гистологическое исследование материала, полученного путем биопсии шейки матки в сроке беременности 16–18 недель. ПЦР-диагностика выявила ВПЧ у 86 (93,5 %) женщин, генотипирование вируса показало, что у 52 (56,6 %) беременных обнаружены ВПЧ низкого онкогенного риска (6, 11 генотип). У них преобладали поражения вульвы и нижней трети влагалища. У 30 (34,9 %) беременных обнаружены 16, 18, 35 и др. генотипы высокого онкогенного риска. Основными проявлениями ВПЧ в этих случаях были экзофитные кондиломы шейки матки (24), инвертирующие кондиломы (2), а у 4 женщин диагноз установлен только после морфологического исследования кусочка шейки матки, взятого с участка, возвышающегося (1), лейкоплакии (1) и грубой мозаики (2). Нами установлены факторы, способствующие формированию вирусных заболеваний шейки матки у ВИЧ-положительных беременных: половой путь передачи ВИЧ (в 66 % случаев); уровень РНК ВИЧ: чем выше вирусная нагрузка, тем тяжелее степень дисплазии; генотип ВПЧ. При проведении кольпоскопии определены признаки ВПЧ у беременных с ВИЧ. Простая кольпоскопия не позволила выявить изменения многослойного плоского эпителия. При расширенной кольпоскопии — проба с уксусом — выявлены ненормальные кольпоскопические картины: уксуснобелый эпителий (УБЭ), распространяющийся по всему экзоцервиксу, со слегка возвышающейся неровной поверхностью, трещиноватый (имеющий вид «подошвы»), в основном непрозрачный с элементами грубой мозаики и пунктации, а также расположенными хаотично атипическими сосудами разного калибра, не сокращающимися под действием уксуса; при этом отсутствовали типичные признаки воспаления в виде расширенной сосудистой сети с быстрой и короткой реакцией на уксус и отек слизистой. При проведении Шиллер-теста (до 12 недель беременности) картина была такой же, как у небеременных с ВПЧ. По данным онкоцитологии, сделанной всем женщинам, NIL диагностирована у 23 (25 %), ASCUS — у 37 (40,2 %), LSIL — у 18 (19,6 %), HSIL — у 13 (14,1 %) и РШМ — у 1 (1,1 %) беременных. По результатам морфологического исследования биоптата шейки матки ($n = 40$) выявлен вирусный цервицит — у 22 (55 %), дисплазия легкой степени — у 8 (20 %), дисплазия средней степени тяжести — у 5 (12,5 %), дисплазия тяжелой степени — у 3 (7,5 %) и плоскоклеточный рак шейки матки — у 2 (5 %) беременных. В случае преинвазивного РШМ в сроке 8 нед. уровень РНК ВИЧ составил более 98.000 копий/мл и CD4 менее 0,100 — беременность была прервана по медицинским показаниям. У другой беременной преинвазивный РШМ выявлен в 24 нед., уровень РНК ВИЧ составил более 73.000

копий/мл и CD4 менее 0,250 — беременность доношена до 37 недель, выполнено оперативное родоразрешение путем кесарева сечения в плановом порядке.

Таким образом, для ВИЧ-инфицированных женщин типично мультифокальное поражение папилломавирусами: начиная с вульвы, а затем распространяясь на влагалище и шейку матки. Доля таких женщин увеличивается при вынашивании беременности с 46,8 до 56,6 %. При этом были обнаружены несколько типов ВПЧ (6, 11, но чаще 16, 33 и 35). Необходимо признать, что наружные проявления (продуктивная форма ВПЧ) в виде кондилом — это вершина «айсберга». Наиболее опасными проявлениями ВПЧ являются цервикальные дисплазии, невидимые невооруженным глазом, а выявляемые при комплексном цито-, кольпо- и морфологическом исследовании. В определенной степени об активности ВИЧ можно судить по распространенности ВПЧ (мультифокальности), но нет прямой связи между количеством кондилом на поверхности вульвы и степенью поражения шейки матки. Иммуносупрессия, вызванная ВИЧ, делает нереальной возможность самоэлиминации ВПЧ, поэтому женщинам с двойной вирусной инфекцией (ВПЧ и ВИЧ) должен проводиться скрининг (активный поиск) цервикальной неоплазии. В группу риска по формированию цервикальных неоплазий, обусловленных ВПЧ, прежде всего, входят ВИЧ-позитивные женщины, у которых тяжесть выявленных изменений зависит от сочетания ВПЧ с другими урогенитальными инфекциями, уровня CD4+ -лимфоцитов и вирусной нагрузки. Дисплазия цервикального эпителия средне-тяжелой степени в сочетании с ВПЧ более 10^5 копий, снижением CD4+ -лимфоцитов ниже 350 клеток и растущей вирусной нагрузкой может явиться показанием к назначению АРВТ, которая наряду с лечением иммунодефицита реально предупреждает развитие рака шейки матки. При прогрессии дисплазии во время беременности целесообразно кесарево сечение, как способ предотвращения злокачественной трансформации шейки матки после родов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Городничева Ж.А., Савельева И.С. Проблема ВИЧ/СПИДа в акушерстве и гинекологии // Фарматека. — 2009. — № 1. — С. 27–31.
2. Евстигнеева Н.П., Кубанов А.А. Организация специализированной помощи пациенткам с генитальной папилломавирусной инфекцией // Венеролог. — 2007. — № 2. — С. 36–42.
3. Киселев Ф.А. Вирусы папиллом человека как этиологический фактор рака шейки матки: значение для практики здравоохранения // Вопросы вирусологии. — 1997. — № 6. — С. 248–251.
4. Кицак В.Я. Папилломавирусная инфекция: современное состояние проблемы // Вестн. последиплом. мед. образ. — 2005. — № 1. — С. 55.
5. Мелехова М.Ю. Вирусные поражения гениталий у женщин. — М., 2005. — 66 с.

6. Покровский В.В. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 128 с.

7. Рахматулина М.Р., Нечаева И.А. Папилломавирусная инфекция как фактор риска патологических процессов шейки матки // Венеролог. — 2007. — № 2. — С. 18–22.

8. Agarossi A., Casolati E. Human papillomavirus (HPV) e human immunodeficiency virus (HIV) // Ital. J. gynaecol. and obstet. — 2006. — Vol. 18, N 1. — P. 32–36.

9. Cervical surveillane in HIV+ women / E. Rutland [et al.] // Sex. transmitt. infec. — 2006. — Vol. 82. — P. 23.

Сведения об авторах

Свердлова Елена Семеновна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО ИГМАПО, г. Иркутск (664054, Иркутск, м-н Юбилейный, д. 100, тел. 8-902-5-102-603, e-mail: elena_sverdlova@mail.ru)

Дудакова Виктория Николаевна — к.м.н. ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО ИГМАПО, г. Иркутск (664054, Иркутск, м-н Юбилейный, д. 100, тел. 8-914-8-99-87-38; e-mail: vidun@mail.ru)

Т.Б. Цыренов¹, Л.В. Сутурина¹, Е.Е. Ступко¹, З.Ю. Даржаев²

НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РУССКИХ И БУРЯТОК С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

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

² ГУЗ Республиканский перинатальный центр (Улан-Удэ)

В статье представлены частотные характеристики полиморфизмов *A *B *C, *D гена GSTP1 у женщин с генитальным эндометриозом и здоровых русской и бурятской этнических групп. В ходе исследования показано, что в группе русских генотип AC чаще встречается у здоровых женщин по сравнению с больными эндометриозом ($p = 0,021561$). Мутантный аллель *B значимо чаще встречался среди русских женщин, больных эндометриозом, по сравнению с группой буряток с генитальным эндометриозом ($p = 0,050091$).

Ключевые слова: глутатион-S-трансферазы, полиморфные варианты генов, этнические группы

SOME GENETIC CHARACTERISTICS OF RUSSIANS AND BURYATS WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS

T.B. Tsyrenov¹, L.V. Suturina¹, E.E. Stupko¹, Z.Yu. Darzhaev²

¹ Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk

² Republic perinatal center, Ulan-Ude

The article presents the frequency characteristics of polymorphisms *A *B *C, *D GSTP1 gene in women with endometriosis and healthy Russian and Buryat ethnic groups. The study shows that in the group of Russian AC genotype is more common in healthy women compared with patients with endometriosis ($p = 0,02$). Mutant allele *B was significantly more common among Russian women with endometriosis, compared with a group of Buryat with endometriosis ($p = 0,05$).

Keywords: glutathione-S-transferase, polymorphic variants of genes, ethnic groups

Актуальность изучения механизмов развития наружного генитального эндометриоза определяется не только высокой частотой встречаемости этого заболевания в популяции — от 12 до 60 %, но и его ассоциацией с бесплодием — в 20–80 % случаев, нарушением качества жизни женщины [1, 2]. Несмотря на многолетнее интенсивное изучение этиологии и патогенеза эндометриоза, до сих пор не совсем ясны причины имплантации и дальнейшего распространения эктопированного эндометрия на брюшине. Также не всегда ясны причины бесплодия при эндометриозе, более того, ряд авторов не относят наружный эндометриоз к причинам infertility.

По некоторым данным, определенное значение в развитии наружного генитального эндометриоза имеют мутантные полиморфизмы генов глутатион-S-трансфераз — GSTM1, GSTT1 и GSTP1. Глутатион-S-трансферазы активно участвуют в детоксикации ксенобиотиков путем их конъюгации с глутатионом. Они играют ключевую роль в обеспечении устойчивости клеток к перекисному окислению липидов, свободным радикалам, алкилированию белков и предотвращении поломок ДНК. Известно, что полиморфизм ряда генов системы детоксикации влияет на степень выраженности окислительного стресса [3]. Некоторые авторы указывают на то, что наличие аллеля GSTP1*A способствует снижению пролиферации и защите клеток от апоптоза [9]. Таким образом, носительство

мутантных аллелей может быть ассоциировано с развитием гормонозависимых гинекологических заболеваний.

Целью исследования явилось изучение особенностей полиморфизма гена GSTP1 у женщин русской и бурятской этнических групп, страдающих генитальным эндометриозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН в 2011–2012 гг. В исследование вошли 158 женщин (средний возраст $34,5 \pm 34,6$ года). Первую клиническую группу составили 57 русских женщин репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом, установленным лапароскопически, в первую контрольную группу вошли 28 практически здоровых русских женщин. Вторую клиническую группу составили 43 бурятки с наружным генитальным эндометриозом, во вторую контрольную группу вошли 30 буряток без соматических и гинекологических заболеваний. Всем пациенткам проводилось стандартное клиническое обследование, включающее гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование, лечебно-диагностическая лапароскопия.

ДНК выделяли из венозной крови пациенток с помощью набора «ДНК экспресс-кровь» фирмы Литех (Москва), а также с помощью набора «ДНК-сорб-В», произведенного ФГУН ЦНИИЭ

Роспотребнадзора (Москва). Для выявления полиморфизмов гена GSTP1 использовался метод полимеразной цепной реакции рестрикционных фрагментов с использованием наборов реактивов фирмы ФГУП «ГосНИИ генетика» (Москва) в амплификаторе Терцик («ДНК-технология», Россия). Детекцию продуктов амплификации проводили методом вертикального электрофореза в 7%-ном полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием.

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000)).

В исследовании использовались вычислительные методы математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 Stat-SoftInc, США. Статистическую оценку достоверности различия распределения полиморфных вариантов между выборками проводили с использованием критерия χ^2 . Все различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Глютатион-опосредованная детоксикация играет ключевую роль в обезвреживании продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и пероксидов ДНК, восстанавливает органические гидроперекиси в спирты и изомеризует некоторые стероиды и простогландины. Известно, что дис-

баланс ПОЛ и антиоксидантной системы может быть обусловлен снижением концентрации в крови стероидных гормонов, обладающих антиоксидантными свойствами. Последнее обстоятельство также существенно в патогенезе гормонзависимых заболеваний женской репродуктивной сферы. В ходе различных исследований показан вклад различных полиморфизмов гена GSTP1 в развитие миомы матки и эндометриоза [4, 6, 7]. Для гена GSTP1 описано 2 полиморфизма: Ile105>Val, возникающая в результате нуклеотидной замены A1578G, Ala114>Val вследствие замены C2293T [8]. В связи с этим существует 4 аллельных варианта гена GSTP1: *A – Ile105/Ala114, *B – Val105/Ala114, *C – Val105/Val114 и *D- Ile105/Val114. Аллель *A считается нормальным. Мутантные B, C и D кодируют функционально менее активные формы фермента (активность снижена в 3–4 раза). Частота мутантных аллелей B и C в российской популяции составляет около 14 % [3].

Частотные характеристики полиморфизмов гена GSTP1 у больных генитальным эндометриозом и здоровых женщин русской и бурятской этнических групп представлены в таблице 1. При анализе распределения аллелей *A, *B, *C, *D между группами буряток с эндометриозом и здоровыми статистически значимых различий обнаружено не было. В группах русских женщин генотип AC достоверно чаще встречался в контрольной группе по сравнению с больными ($p = 0,02$). В ходе исследования женщин с эндометриозом обеих этнических групп женщин по носительству аллелей *A, *C, *D гена GSTP1 статистически значимых

Сравнение русских и буряток с эндометриозом и контрольная группа

Таблица 1

Эндометриоз	Русские				Бурятки			
	эндометриоз		контроль		эндометриоз		контроль	
	n = 57		n = 28		n = 43		n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Аллели GSTP1								
A	64	56,14	42	75,00	65	75,58	39	65,00
B	34	29,82*	6	10,71	12	13,95*	11	18,33
C	8	7,02	7	12,5	3	3,49	5	8,33
D	8	7,02	1	1,7857	6	6,98	5	8,33
AA	19	33,33	15	53,57	25	58,14	14	46,67
AB	18	31,58	4	14,28	10	23,26	9	30,00
AC	3	5,26*	7	25,00*	2	4,65	1	3,33
AD	5	8,77	1	3,57	3	6,98	1	3,33
BB	8	14,04	1	3,57	1	2,33	1	3,33
BC	0	0,00	0	0	0	0,00	0	0,00
BD	0	0,00	0	0	0	0,00	0	0,00
CC	2	3,51	0	0	0	0,00	1	3,33
CD	1	1,75	0	0	1	2,33	2	6,67
DD	1	1,75	0	0	1	2,33	1	3,33

Примечание: * – $p < 0,05$.

различий между исследуемыми группами обнаружено не было. Аллель *В значимо чаще встречался среди русских женщин, больных эндометриозом, по сравнению с группой буряток с генитальным эндометриозом ($p = 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1998. — 320 с.
2. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: МИА, 2006. — 783 с.
3. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину / В.С. Баранов и др. — СПб.: Интермедика, 2000. — 271 с.
4. Полиморфизм генов ферментов ксенобиотиков у женщин с лейомиомой матки, работающих в условиях ядерно-химического производства / Е.Ю. Брагина [и др.] // Медицинская генетика. — 2009. — № 1. — С. 25–29.
5. Analysis of GSTP1-1 polymorphism using real-time polymerase chain reaction / S. Ballerini [et al.] // Clinica Chimica Acta. — 2003. — Vol. 329. — P. 127–132.
6. Glutathione-S-transferase P1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis / D. Etrunc [et al.] // Human Reproduction. — 2005. — Vol. 20, N 8. — P. 2157–2161.
7. Lamb K., Hoffman R.C., Nichols T.R. Family trait analysis: a case-control study of 43 women with endometriosis and their best friends // Amer. J. Gynecol. — 1986. — Vol. 154. — P. 596.
8. Molecular cloning, characterisation and expression in Escherichia coli of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase p variants. Evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins / F. Ali-Osman [et al.] // J. Biol. Chem. — 2007. — N 272. — P. 10004–11112.
9. Simultaneous identification of GSTP1 Ile105→Val105 and Ala114→Val114 substitution using an amplification refractory mutation system polymerase chain reaction assay: studies in patients with asthma / A. Hemmingsen [et al.] // Respiratory research. — 2001. — Vol. 2 (4). — P. 255–260.

Сведения об авторах

Цыренов Тумэн Будажапович – врач акушер-гинеколог Республиканской клинической больницы г. Улан-Удэ (e-mail: cyrenov.tumen.72@mail.ru)

Сутурина Лариса Викторовна – профессор, д.м.н., руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН (e-mail: lsuturina@yahoo.com)

Ступко Екатерина Евгеньевна – м.н.с. лаборатории клинической генетики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН (e-mail: zee14@mail.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: rpcbcr@mail.ru)

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 618.11-008.6+618.177

Н.В. Протопопова^{1,2}, Е.Б. Дружинина², Ю.В. Мыльникова², Н.А. Болдонова², Н.Л. Сахьянова²

ФАКТОРЫ РИСКА И КРИТЕРИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)² ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (Иркутск)

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) является наиболее распространенным и опасным осложнением в программе ЭКО. Определение факторов риска развития СГЯ позволяет проводить дифференцированный подход к проведению контролируемой овариальной стимуляции. Проведен анализ факторов риска развития СГЯ на примере 775 лечебных циклов в программе ЭКО. Молодой возраст (< 35 лет), низкий индекс массы тела (< 25 кг/см²), синдром поликистозных яичников, трубный фактор бесплодия являются значимыми факторами риска СГЯ.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, контролируемая овариальная стимуляция, экстракорпоральное оплодотворение

RISK FACTORS AND CRITERIA FOR PREDICTION OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME

N.V. Protopopova^{1,2}, E.B. Druzhinina², Y.V. Mylnikova², N.A. Boldonova², N.L. Sahjanova²¹ Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is the most frequent and dangerous complication of IVF programs. Evaluation of OHSS risk factors allows to perform differentiated approaches to controlled ovarian stimulation. This article presents the results of OHSS risk factors analysis in 775 IVF cycles. It was found that young age (< 35 years), PCOS, tubal factor of infertility and low BMI (< 25 kg/m²) are the significant risk factors for OHSS.

Key words: ovarian hyperstimulation syndrome, controlled ovarian stimulation, in vitro fertilization

Частота возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) по данным литературы значительно колеблется и составляет 0,5–22 %, что связано с особенностями функционального состояния репродуктивной системы, неодинаковой чувствительностью рецепторного аппарата яичников к вводимым гонадотропинам (Гн), а также применением различных схем стимуляции овуляции [6]. Тяжелые формы СГЯ встречаются в 0,5–10 % случаев [1]. В основе развития СГЯ лежит так называемый синдром избыточной сосудистой проницаемости с массивным выходом жидкости во внесосудистое пространство. Важнейшим пусковым механизмом развития синдрома является введение хорионического гонадотропина (ХГ). Не отмечены случаи СГЯ без использования ХГ. Необходимо отметить, что самые тяжелые формы СГЯ возникают на фоне наступившей беременности.

Целью нашего исследования явилось изучение исходных данных репродуктивной системы, схем контролируемой овариальной стимуляции (КОС), клинко-лабораторных данных для повы-

шения эффективности программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) у женщин с риском развития СГЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен анализ 775 лечебных циклов в программе ЭКО и ПЭ за период 2010–2011 гг. на базе отделения ВРТ Областного перинатального центра (ОПЦ) города Иркутска. Исследуемая группа женщин с развившимся синдромом гиперстимуляции ($n = 47$) составила 6,1 % от общего количества циклов, группу клинического сравнения составили 728 пациенток без СГЯ. По степеням тяжести данные распределились следующим образом: легкая степень тяжести – 32 сл. (4,1 %), средняя – 11 сл. (1,4 %), тяжелая – 4 сл. (0,5 %). В программах оценивались такие параметры как возраст, индекс массы тела (ИМТ), исходный гормональный статус, причина бесплодия, схемы контролируемой овариальной стимуляции, клинко-лабораторные показатели в циклах ЭКО, частота наступления беременности (ЧНБ). Степень тяжести СГЯ оценивалась по

И.Е. Корнеевой, Е.М. Шифману [1, 2]. Определение концентрации гормонов в сыворотке крови проводилось иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Immulite 2000 (Siemens). Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка выполнялась в пакете программ Statistica for Windows v. 6.1 (StatSoft, USA, 2000). Использовались программы дескриптивной статистики, сравнения показателей двух групп по F-критерию Фишера, T-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни; критерию χ^2 . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Многие литературные источники выделяют молодой возраст (менее 35 лет) и низкий индекс массы тела (менее 25 кг/м²) в группы высокого риска по развитию СГЯ до начала стимуляции яичников, полагая, что молодые женщины имеют более мощный овариальный резерв, а астеничные — высокую чувствительность рецепторного аппарата яичников к гонадотропной стимуляции [3–5, 7]. Проведенный нами анализ показал, что число женщин в возрасте до 35 лет было достоверно больше в исследуемой группе — 91,5 %, чем в группе клинического сравнения — 63,9 %, однако частота наступления беременности в обеих группах не различалась (30,2 % и 36,1 % соответственно). Соответственно число пациенток старшей возрастной группы (> 36 лет) было практически в 5 раз больше в группе клинического сравнения — 36,1 %, чем в исследуемой — 8,5 %. Различия статистически значимы ($z_{1-2} = 6,2$; $p_{1-2} < 0,00$). Достоверно чаще женщины исследуемой группы имели ИМТ менее 25 — 80,9 %, в группе клинического сравнения — 68,8 %, ЧНБ в обеих группах достоверно не различалась (31,6 % и 32,3 % соответственно). Избыточную массу тела (ИМТ > 26 кг/м²), наоборот, достоверно чаще имели пациентки контрольной группы — 31,2 %, в исследуемой группе — 19,1 % ($z_{1-2} = 2,0$; $p_{1-2} < 0,04$). Таким образом, молодой возраст до 35 лет и ИМТ менее 25 кг/м² можно считать факторами риска реализации СГЯ.

Анализ исходного состояния репродуктивной системы пациенток является неотъемлемой составляющей в прогнозировании СГЯ. Высокий исходный уровень эстрадиола (Е2) в крови (выше 400 пмоль/л), по данным литературы, являющийся одним из ведущих предрасполагающих факторов в развитии СГЯ. Повышенный уровень Е2 стимулирует образование большего количества рецепторов ФСГ, что повышает чувствительность клеток к гонадотропной стимуляции [5]. В отличие от литературных данных всего у 6 (12,8 %) пациенток с СГЯ отмечался высокий исходный уровень эстрадиола в крови, а средний исходный уровень Е2 был зарегистрирован на уровне $320,8 \pm 37,77$ пмоль/л.

В настоящее время отмечается рост частоты заболеваний, передающихся половым путем, которые приводят к воспалительным заболеваниям

органов малого таза, окклюзии маточных труб, а вследствие этого к трубному бесплодию. На фоне трубного фактора бесплодия очень часто функция яичников остается неизменной, отмечается достаточный овариальный резерв с высокой чувствительностью к стимуляции экзогенными Гн [6]. Проведенный анализ показал, что женщины исследуемой группы с СГЯ достоверно чаще имели трубный фактор бесплодия — 70,2 %, чем пациентки контрольной группы — 18,3 %, это подтверждают литературные данные ($z_{1-2} = 7,6$; $p_{1-2} < 0,00$). Частота мужского фактора бесплодия, а также хронической ановуляции, не связанной с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) у пациенток обеих групп не имела статистически значимых различий, ЧНБ в обеих группах также не различалась.

Синдром поликистозных яичников — частая эндокринопатия у женщин, имеющая репродуктивные последствия и входящая в группу высокого риска развития СГЯ в программах ЭКО и ПЭ [8]. Одним из механизмов «взрывной» реакции поликистозных яичников в ответ на экзогенную гонадотропную стимуляцию является наличие большого количества фолликулов, находящихся на разных стадиях развития, но чувствительных к действию Гн, что обуславливает их готовность к мультифолликулярной реакции [5]. Проведенный анализ показал, что частота СПКЯ в 6–7 раз выше в исследуемой группе 27,7 %, чем в группе клинического сравнения — 3,6 % ($z_{1-2} = 3,6$; $p_{1-2} < 0,00$). Однако ЧНБ при наличии СПКЯ выше в группе клинического сравнения — 42,3 %, чем в исследуемой группе — 23,1 % ($z_{1-2} = 2,9$; $p_{1-2} < 0,00$), что связано с отменой переноса эмбрионов по причине СГЯ в данной группе.

Результаты многих клинических исследований указывают, что частота и степень тяжести развития СГЯ находится в прямой зависимости от применяемой схемы стимуляции овуляции, а протоколом выбора является комбинация рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (р-ФСГ) и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ). Применение препаратов аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) для предварительной десенсибилизации репродуктивной системы, а также большие дозы Гн в схемах стимуляции овуляции приводят к росту и развитию более значительного количества фолликулов, продуцирующих Е2, что способствует развитию СГЯ. Кроме того, считается, что препараты р-ФСГ в меньшей степени стимулируют образование эстрогенов в отличие от человеческих менопаузальных гонадотропинов (ЧМГ), содержащих в своем составе экзогенный лютеинизирующий гормон (ЛГ) [3, 4, 6, 8]. Следует отметить, что по данным И.Е. Корнеевой с соавт., при наличии факторов риска развития СГЯ, выбор протоколов стимуляции овуляции (с а-ГнРГ или ант-ГнРГ), а также стартовые и курсовые дозы используемых препаратов гонадотропинов не являются определяющими.

Таблица 1

Частота возникновения СГЯ в зависимости от применяемой схемы стимуляции суперовуляции

Схема стимуляции овуляции	СГЯ (n = 47)				Без СГЯ (n = 728)			
	СГЯ		ЧНБ		без СГЯ		ЧНБ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ант-ГнРГ	42	89,4*	14	33,3	445	61,1*	137	30,8
а-ГнРГ	5	10,6*	1	20	283	38,9*	67	23,7
р-ФСГ	41	87,2*	12	29,3	301	41,3*	99	32,9
ЧМГ+ р-ФСГ	6	12,8*	2	33,3	427	58,7*	122	28,6

Примечание: значимость различий * – $p < 0,05$.

В исследуемой группе достоверно чаще использовались схемы с ант-ГнРГ – 89,4 %, чем в группе клинического сравнения – 61,1 %. ЧНБ при этом не имела статистически значимых различий и составила 33,3 и 30,8 % соответственно. Протоколы с а-ГнРГ чаще использовались в контрольной группе – 38,9 %, что в 4 раза чаще, чем в группе исследования – 10,6 % ($z_{1-2} = 5,8$; $p_{1-2} < 0,00$). ЧНБ также не имела достоверных отличий – 20,0 % и 23,7 %.

Чистые схемы (только р-ФСГ) в исследуемой группе пациенток с СГЯ использовались в 2 раза чаще (87,2 %), чем в группе клинического сравнения – 41,3 %. ЧНБ достоверно не различалась и составила 29 % и 32,9 %. Сочетанные схемы (р-ФСГ + ЧМГ) достоверно чаще применялись в группе клинического сравнения – 58,7 %, чем в группе исследования – 12,8 % ($z_{1-2} = 8,8$; $p_{1-2} < 0,00$). ЧНБ также достоверно не различалась (28,6 % и 33,3 %).

Анализ применяемых схем стимуляции овуляции относительно степени тяжести развившегося СГЯ в исследуемой группе показал, что при всех степенях тяжести СГЯ достоверно чаще использовались схемы с использованием ант-ГнРГ и с р-ФСГ. Частота применения протоколов с ант-ГнРГ не имеет статистически значимых различий относительно степени тяжести СГЯ и составляет 93,8–72,7–100 % соответственно. Частота протоколов с р-ФСГ также не имела значимых отличий относительно степени тяжести 93,8–72,7–75,0 % соответственно. В схемах стимуляции с ЧМГ средняя и тяжелая степень тяжести СГЯ развились в 27,3 и 25 % случаях соответственно, что в 4 раза чаще, чем легкая – 6,3 %. Следует отметить, что независимо от применяемой схемы ЧНБ у пациенток с тяжелой степенью СГЯ больше, чем данный показатель при легкой и средней степени тяжести,

что подтверждает мнение ряда авторов [1, 2, 5, 10]. Применение в программах КОС комбинации р-ФСГ с ант-ГнРГ с целью снижения риска развития СГЯ является целесообразным.

Анализ показал, что средние стартовые и курсовые дозы гонадотропинов в циклах контролируемой стимуляции овуляции имели тенденцию к росту по мере утяжеления СГЯ, но статистически значимых различий не получено. Индивидуальное сокращение дозы Гн проводилось в 24 (51 %) случаях.

В процессе стимуляции овуляции факторами риска развития СГЯ являются асинхронный рост множества фолликулов (мелких – до 9 мм, средних – до 15 мм, крупных – 18–20 мм), развитие более 10 фолликулов в каждом яичнике более 12 мм, а также уровень эстрадиола в плазме крови более 10 000 пмоль/л [2, 6, 7]. В нашем исследовании рост 20 и более фолликулов отмечался у 15 (32 %) пациенток с синдромом гиперстимуляции, у пациенток без СГЯ (n = 728) рост более 20 фолликулов не регистрировался. Проведение ультразвукового динамического мониторинга роста фолликулов оправданно для прогнозирования СГЯ в процессе стимуляции суперовуляции.

В процессе стимуляции только у 25 % пациенток эстрадиол плазмы крови был выше 10 000 пмоль/л, а средний уровень Е2 в сыворотке крови на 8–10 день индукции овуляции составил 8 121 пмоль/л (984–27 091 пмоль/л).

В литературе последних лет приведены результаты многоцентровых рандомизированных исследований, посвященных профилактике СГЯ в группах риска, с помощью внутривенной инфузии раствора гидроксипропилированного крахмала (ГЭК) в день овуляторной дозы чХГ, трансвагинальной пункции (ТВП) и в день переноса эмбрионов (ПЭ)

Таблица 2

Стартовые и курсовые дозы гонадотропинов при различных степенях тяжести СГЯ

Дозы	Степени тяжести СГЯ		
	Легкая (n = 32)	Средняя (n = 11)	Тяжелая (n = 4)
Средняя стартовая доза Гн, МЕ	164,8 ± 26,5	180,6 ± 26,8	187,5 ± 26,5
Средняя курсовая доза Гн, МЕ	1478,4 ± 393,6	2204,5 ± 1328,8	1818,7 ± 609,6

Примечание: значимость различий * – $p < 0,05$.

[1, 2, 4 – 7]. В исследуемой группе женщин с СГЯ в 27 (57,4 %) случаях проводилась профилактическая инфузия растворов гидроксипропилированного крахмала (стабизол, инфукол, рефортан, волювен). В последующем у 20 пациенток (74,1 %) развился СГЯ легкой степени, у 6 (22,2 %) – средней степени и у 1 (3,7 %) – тяжелой степени тяжести. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности введения ГЭК для предотвращения умеренной и тяжелой форм СГЯ, что согласуется с мнением многих авторов.

СГЯ характеризуется широким спектром лабораторных проявлений, степень отклонения которых от нормы может свидетельствовать об утяжелении процесса. К ним относят: гемоконцентрацию, гиперкоагуляцию, лейкоцитоз, гипопроотеинемия, повышение печеночных ферментов, электролитный дисбаланс и др. В исследуемой группе пациенток был проведен анализ некоторых лабораторных показателей в период КОС, ТВП, ПЭ [1, 2].

При легкой степени СГЯ отмечался только один клинический симптом – абдоминальный дискомфорт и составил 15,6 % случаев, при средней и тяжелой степени СГЯ данный симптом отмечался у 100 % пациенток. Различия статистически значимы. Такие симптомы как боли в животе, тошнота, рвота, асцит и гидроторакс отмечались в 75 – 100 % случаев тяжелой степени СГЯ, что достоверно выше, чем при средней степени (9,1 – 45,5 %). Лабораторный симптом – гипопроотеинемия при легкой степени СГЯ не отмечался, при средней – в 27,3 % случаев, при тяжелой регистрировался у всех пациенток. Лейкоцитоз достоверно чаще отмечался при тяжелой степени СГЯ – 100 % случаев, при легкой и средней – 15,6 – 36,4 % соответственно. Гиперфибриногенемия отмечалась

при всех степенях тяжести СГЯ, однако в 5 раз чаще при тяжелой степени – 100 %. Из этих данных следует, что лейкоцитоз, гиперкоагуляция и гемоконцентрация могут регистрироваться уже при легкой степени СГЯ, поэтому у пациенток из группы риска необходимо осуществлять контроль над лабораторными показателями во избежание утяжеления СГЯ.

В настоящее время особое место занимает вопрос о связи частоты развития СГЯ и эффективности реализации программы ЭКО и ПЭ. По данным литературы, наступление беременности у пациенток с СГЯ регистрируется в 2 раза чаще, чем в его отсутствие, а также чем тяжелее форма СГЯ, тем чаще диагностируется беременность. Это связано с увеличением активности эндогенного хорионического гонадотропина, длится до 8 – 12 недель беременности с волнообразным усилением и ослаблением симптоматики. Однако неблагоприятные исходы беременности у женщин с СГЯ также встречаются в 2 раза чаще, чем без этого осложнения [1, 2].

В отделении ВРТ ОПЦ города Иркутска за анализируемый период времени частота наступления беременности составила 37,2 % на 775 законченных лечебных циклов. Анализ ЧНБ у пациенток с СГЯ и без СГЯ показал, ЧНБ на стимулируемый цикл и ЧНБ на перенос эмбрионов в исследуемой группе не имеют статистически значимых различий от данных показателей группы клинического сравнения и составляют 29,8 – 37,6 % и 42,4 – 40,1 % соответственно, что не совпадает с мнением ряда авторов [1, 2, 9].

ЧНБ на перенос эмбриона в исследуемой группе пациенток с СГЯ средней и тяжелой степени 50 % и 100 % соответственно, что достоверно выше, чем данный показатель у пациенток легкой

Таблица 3

Некоторые клинико-лабораторные данные в циклах стимуляции у пациенток с СГЯ в зависимости от степени тяжести

Клинико-лабораторные показатели	Степень тяжести СГЯ					
	Легкая (n = 32)		Средняя (n = 11)		Тяжелая (n = 4)	
	n	%	n	%	n	%
Абдоминальный дискомфорт	5	15,6*	11	100*	4	100*
Боли в животе	0	0	2	18,2*	3	75*
Тошнота, рвота	0	0	2	18,2*	3	75*
Асцит	0	0	5	45,5*	4	100*
Гидроторакс	0	0	1	9,1*	4	100*
Гипопроотеинемия, < 60 г/л	0	0	3	27,3*	4	100*
Лейкоцитоз, > 10 × 10 ⁹ /л	5	15,6*	4	36,4*	4	100*
Тромбоцитоз, > 400 × 10 ⁹ /л	0	0	1	9,1*	4	100*
↑фибриноген, > 3,5 г/л	7	21,9*	7	63,4*	4	100*
↓ АЧТВ, < 26 с	1	3,1*	2	18,2*	3	75*
↑Ht, > 42 %	5	15,6*	3	27,3*	4	100*

Примечание: значимость различий * – $p < 0,05$.

Таблица 4

Частота наступления беременности у пациенток с СГЯ различной степени тяжести

Показатели	Степени тяжести СГЯ		
	Легкая (n = 32)	Средняя (n = 11)	Тяжелая (n = 4)
ЧНБ на цикл	10 (31,3 %)	1 (9,1 %)	3 (75 %)
ЧНБ на перенос эмбриона	10 (35,7 %)*	1 (50 %)*	3 (100 %)*
Отмена ПЭ по причине СГЯ	4 (12,5 %)*	9 (81,8 %*)	1 (25 %)*
Криоперенос	10 (31,3 %)	8 (72,7 %)	1 (25 %)
ЧНБ кумулятивная	15 (46,9 %)	5 (45,5 %)	4 (100 %)

Примечание: значимость различий * – $p < 0,05$.

степени тяжести — 35,7 % и соответствует данным многих авторов [1, 2, 5, 10]. Следует отметить, что отмена ПЭ по причине развившегося СГЯ достоверно чаще проводилась при средней и тяжелой степени — 81,8 % и 25 % соответственно, чем при легкой — 12,5 %. Впоследствии криопереносы эмбрионов были произведены 9 пациенткам, из которых у 5 (55,6 %) отмечено наступление беременности. Всего в исследуемой группе было произведено 19 (40,4 %) криопереносов (после отмены ПЭ в случае СГЯ, а также после неудачной попытки ЭКО и ПЭ в стимулируемом цикле), из которых беременность диагностирована в 10 (58,8 %) случаях. По данным литературы, частота наступления беременности при переносе размороженных после криоконсервации эмбрионов составляла 29,5 % [2, 10]. Полученные данные в 2 раза превышают общие результаты ЭКО. Следует отметить, что кумулятивная ЧНБ в исследуемой группе составила 51,1 % случаев, что достоверно выше, чем ЧНБ на стимулируемый цикл — 29,8 %. Очевидно, что одним из профилактических мероприятий у пациенток программы ЭКО и ПЭ с высоким риском развития средней и тяжелой степени СГЯ является отмена переноса эмбрионов, их криоконсервация и последующий перенос в нестимулируемом цикле.

Выводы

1. Факторами риска развития СГЯ являются: молодой возраст (менее 35 лет), низкий индекс массы тела (менее 25 кг/см²), синдром поликистозных яичников, трубный фактор бесплодия.
2. Протоколом выбора для стимуляции овуляции является комбинация р-ФСГ и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ).
3. В процессе стимуляции овуляции является обязательным проведение ультразвукового динамического мониторинга с целью выявления большого числа растущих фолликулов (более 10 в каждом яичнике).
4. Ранняя профилактика СГЯ заключается в оценке факторов риска его развития: индивидуальном подборе и своевременном снижении доз гонадотропинов, полной аспирации всех фолликулов, внутривенных инфузиях раствора гидроксизилхлорида.

5. У пациенток с высоким риском развития средней и тяжелой степени СГЯ целесообразно отменять перенос эмбрионов, проводить криоконсервацию эмбрионов «хорошего» качества и последующий их перенос в нестимулируемом цикле.

Проведенный анализ факторов риска и критериев прогнозирования СГЯ у группы пациенток в программе ЭКО и ПЭ, позволяет думать, что в настоящее время не существует абсолютно достоверных критериев, учитывая которые можно было бы полностью предотвратить развитие СГЯ у каждой конкретной пациентки. Причиной этому может служить неясность этиологических и патофизиологических механизмов развития синдрома, недостаточное количество случаев в одном отдельно взятом центре ЭКО. В этой связи особую значимость приобретают своевременная диагностика, оценка степени тяжести и адекватная интенсивная терапия, направленная на устранение полиорганной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнеева И.Е., Веряева Н.А., Сароян Т.Т. Синдром гиперстимуляции яичников // Практическое руководство для акушеров-гинекологов, репродуктологов, анестезиологов, хирургов, врачей интенсивной терапии. — М., 2007. — С. 138 — 140.
2. Корнеева И.Е. Синдром гиперстимуляции яичников // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — № 6. — С. 59 — 63.
3. Корнеева И.Е. Синдром гиперстимуляции яичников: профилактика, диагностика, лечение // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 1. — С. 50 — 53.
4. Кулаков В.И. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / В.И. Кулаков, Б.В. Леонов. — М., 2004. — 469 с.
5. Сафронова Е.В. Синдром гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения (прогнозирование, профилактика): дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2008. — 150 с.
6. Сафронова Е.В., Пастухова Е.А., Пекарев В.А. Использование coasting для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников // Проблемы репродукции. — 2006. — Т. 12, № 2. — С. 21 — 24.

7. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. — М. : МЕД-пресс-информ, 2007. — 166 с.

8. Таскина О.А. Современные представления и методы профилактики синдрома гиперстимуляции яичников : обзор литературы // Проблемы репродукции. — 2007. — № 4. — С. 42 — 48.

9. Шифман Е.М., Погодин О.К., Гуменюк Е.Г., Погодин О.О. Интенсивная терапия синдрома гиперстимуляции яичников // Анестезиология и реаниматология. — 2007. — № 4. — С. 77 — 81.

10. Aboulghar M., Mansour R.T. Ovarian hyperstimulation syndrome: classifications and critical analysis of preventive measures // Hum. Reprod. Update. — 2003. — Vol. 9, N 3. — P. 275 — 289.

Сведения об авторах

Протопопова Наталья Владимировна — зав. кафедрой перинатальной и репродуктивной медицины, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», руководитель лаборатории вспомогательных репродуктивных технологий и перинатальной медицины ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор (664079 г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 3952407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Дружинина Елена Борисовна — заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ — ГУЗ — ИОКБ, доктор медицинских наук, ассистент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 83952407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Мыльникова Юлия Владимировна — врач акушер-гинеколог, отделение вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ — ГУЗ — ИОКБ, кандидат медицинских наук, (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 83952407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Болдонова Наталья Александровна — аспирант кафедры перинатальной и репродуктивной медицины, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 83952407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

Сахьянова Наталья Лазаревна — врач акушер-гинеколог, отделение вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ — ГУЗ — ИОКБ, кандидат медицинских наук (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 83952407824; e-mail: ebdru@mail.ru).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 612.071.1:616.155.88:612.017.1:618.14-002

Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский, Л.И. Анохова, Н.И. Фролова

ЦИТОКИНЫ, СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ И ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ПОСЛЕРОДОВЫХ ЭНДОМЕТРИТАХ У ПАЦИЕНТОК МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Чита)

Проведена сравнительная оценка уровней цитокинов, субпопуляций лимфоцитов и фагоцитарной активности лейкоцитов у родильниц молодого фертильного возраста (18–26 лет), из которых 19 были с неосложненным течением пуэрперия и 19 – с послеродовыми эндометритами. У больных с послеродовыми эндометритами было выявлено снижение содержания лимфоцитов с маркерами CD4+, снижен иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+), резко повышено содержание IL-1a, TNFa, IL-8, усилена фагоцитарная активность лейкоцитов.

Ключевые слова: послеродовой эндометрит, субпопуляции лимфоцитов, цитокины, фагоцитоз

CYTOKINES, LYMPHOCYTE SUBSETS AND NEUTROPHIL PHAGOCYTOSIS ACTIVITY IN YOUNG PUERPERAL WOMEN WITH ENDOMETRITIS

T.E. Belokrinitskaya, Yu.A. Vitkovsky, L.I. Anohova, N.I. Frolova

Chita State Medical Academy, Chita

Cytokines levels, lymphocyte subsets and phagocytosis activity of peripheral blood neutrophils were studied in young puerperal women (aged 18–26 years). The level of IL-1a, TNFa, IL-8 was significant decrease, the number of CD4+ lymphocytes and immunoregulatory index (CD4+/CD8+) were increase, neutrophils phagocytosis activity risen in patients with puerperal endometritis.

Key words: puerperal endometritis, cytokines, lymphocyte subsets, phagocytosis

Для возникновения послеродовой инфекции имеются объективные предпосылки, заключающиеся, прежде всего, в снижении функциональной активности реакций иммунной системы. Последнее является одной из приспособительных реакций организма беременной, направленных на обеспечение физиологического течения процесса гестации и предупреждение отторжения плода, который, по сути, является аллотрансплантантом для матери.

В процессе реализации функций иммунной системы ведущая роль принадлежит системе мононуклеарных фагоцитов, которые объединяют все клетки, участвующие в защитных реакциях организма. Большой спектр цитокинов, продуцируемых макрофагами, подтверждает многогранность их функций, причем каждая функция макрофагов контролируется одновременно несколькими факторами [6, 7, 9]. Активация иммунитета происходит на разных этапах развития иммунного ответа: стимуляции пролиферации стволовых клеток (IL-1, IL-3, IL-6) и клеток-предшественников Т- и В-лимфоцитов (IL-1, IL-3, IL-6), дифференцировки в цитотоксические лимфоциты (IL-12, IL-15), активации синтеза антител (IL-1, IL-6) и др.

В литературе имеются лишь единичные работы, в которых освещены сведения о содержании провоспалительных цитокинов при неосложненном течении послеродового периода и при развитии эндометрита после самопроизвольных или оперативных родов [1]. В то же время изучение этого вопроса имеет важное теоретическое и практическое значение, поскольку цитокины, и в частности, интерлейкины, и фактор некроза опухоли являются не только медиаторами иммунного ответа, но и обеспечивают взаимосвязь и кооперативное взаимодействие между клетками иммунной, фагоцитарной систем и гомеостазом [2, 5, 8, 9, 11].

Между тем, в доступной отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о взаимосвязи функциональной активности моноцитов и реакций иммунитета и неспецифической резистентности у здоровых родильниц и женщин с послеродовыми эндометритами.

Цель работы: провести комплексную оценку субпопуляционного состава лимфоцитов, уровней цитокинов и фагоцитарной активности нейтрофилов у родильниц с неосложненным течением пуэрперия и с послеродовыми эндометритами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сравнительная оценка показателей медиаторов иммунной системы цитокинов, субпопуляционного состава лимфоцитов и фагоцитарной активности нейтрофилов была проведена у родильниц молодого фертильного возраста (18–26 лет), из которых 19 были с неосложненным течением послеродового периода и 19 – с послеродовыми эндометритами. Субпопуляционный состав лимфоцитов, уровни цитокинов, показатели неспецифической резистентности организма оценивали на 1-е и 7-е сутки послеродового периода. Для исследования субпопуляции лимфоцитов использовали метод непрямой поверхностной иммунофлуоресценции. Содержание цитокинов интерлейкина 1-альфа (IL-1 α), интерлейкина 1-бета (IL-1 β), интерлейкина 8 (IL-8) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α) определяли с применением тест-систем производства ТОО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью двойных антител и применением пероксидазы хрена. Фагоцитарная активность нейтрофилов оценена на основе гистохимических исследований (НСТ-тест, индекс активации, содержание лизосомальных катионных белков). Все исследования выполнены в лаборатории физиологии и патологии иммунитета и гемостаза НИИ Медицинской экологии ГБОУ ВПО «Читинская Государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (руководитель – профессор Ю.А. Витковский).

Кровь для исследования у всех пациенток забирали из периферической вены утром натощак.

Все включенные в исследование женщины были молодого репродуктивного возраста (от 18 до 26 лет), подобраны по принципу «копия – пара» и на период обследования не имели обострений хронических или острых инфекционно-воспалительных заболеваний. Получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой при включении в одну из групп.

Диагноз эндометрита ставился на основании характерного клинического симптомокомплекса (тахикардия, гипертермия, не соответствие размеров матки суткам послеродового периода, аб-

доминальный болевой синдром, патологический характер лохий, признаки общей интоксикации) и лабораторных данных (лейкоцитоз, изменения лейкоцитарной формулы, гиперфибриногенемия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с определением числовых характеристик переменных – средней арифметической (M), средней ошибки выборки (m), и определением коэффициента достоверности различий (p). Различия средних считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы обнаружили значительные сдвиги в субпопуляционном составе лимфоцитов у женщин с послеродовыми эндометритами (табл. 1). У таких пациенток, в сравнении со здоровыми родильницами, выявлялось снижение содержания Т-хелперов/индукторов, несущих на своей поверхности маркеры CD4+. Эти изменения клеточного состава отразились на соотношении CD4+/CD8+, что свидетельствовало о наличии хелперного дефекта, являющегося одной из вероятных причин развития послеродовых гнойно-септических заболеваний.

Достоверных отличий в содержании CD3+, CD8+, CD16+, CD22+ субпопуляций лимфоцитов в обследуемых группах родильниц нами не выявлено.

В.Я. Розенберг, А.Н. Бутыльский (2007) отмечают у взрослых жителей Забайкалья более высокую численность субпопуляций лимфоцитов с рецепторами CD3+, CD4+, CD16+ и меньшие количества клеток с маркерами CD22+.

В кооперации и реализации межклеточных взаимодействий при иммунном ответе важная роль отводится цитокинам. Кроме того, цитокины являются связующим звеном между иммунитетом, неспецифической резистентностью, гемопоэзом и другими процессами, обеспечивающими защитные и репаративные функции организма, которые чрезвычайно важны при возникновении послеродового инфекционно-воспалительного заболевания [1, 2, 6, 7].

Наблюдения показали, что в 1-е сутки пуэрперального периода уровни IL-1 α , IL-1 β , IL-8 и TNF α у женщин сравниваемых групп значимых

Таблица 1
Содержание субпопуляций лимфоцитов у больных с послеродовыми эндометритами, % ($M \pm m$)

Субпопуляции лимфоцитов	Здоровые женщины в послеродовом периоде, $n = 19$	Женщины с послеродовыми эндометритами, $n = 19$	Коэффициент достоверность различий, p
CD3+	63,2 $\pm$ 4,0	61,6 $\pm$ 3,1	> 0,05
CD4+	42,4 $\pm$ 3,0	32,7 $\pm$ 2,7	< 0,05
CD8+	25,2 $\pm$ 2,2	27,8 $\pm$ 2,6	> 0,05
CD16+	17,4 $\pm$ 1,9	14,2 $\pm$ 2,1	> 0,05
CD22+	32,5 $\pm$ 2,8	35,7 $\pm$ 3,0	> 0,05
CD4+/CD8+	1,7 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1	< 0,01

Таблица 2

Содержание цитокинов у родильниц с послеродовыми эндометритами, пкг/мл ($M \pm m$)

Цитокины	Здоровые женщины в послеродовом периоде, $n = 19$	Женщины с послеродовыми эндометритами, $n = 19$	Коэффициент достоверность различий, p
IL-1 α	19,3 $\pm$ 4,1	372,5 $\pm$ 14,2	< 0,001
IL-1 β	101,8 $\pm$ 9,4	168,7 $\pm$ 13,5	< 0,05
IL-8	115,9 $\pm$ 11,2	420,6 $\pm$ 21,6	< 0,001
TNF α	6,3 $\pm$ 2,1	85,6 $\pm$ 8,3	< 0,001

Таблица 3

Показатели функциональной активности нейтрофилов периферической крови у женщин исследуемых групп ($M \pm m$)

Гистохимические показатели функции нейтрофилов	Здоровые женщины в послеродовом периоде, $n = 19$	Женщины с послеродовыми эндометритами, $n = 19$	Коэффициент достоверность различий, p
НСТ-положительные нейтрофилы, %	26,7 $\pm$ 1,2	38,3 $\pm$ 1,3	< 0,05
Индекс активации нейтрофилов	0,25 $\pm$ 0,01	0,64 $\pm$ 0,06	< 0,01
Содержание в нейтрофилах лизосомальных катионных белков, СЦК	1,58 $\pm$ 0,01	1,16 $\pm$ 0,01	< 0,01

отличий не имели. У родильниц с неосложненным послеродовым периодом концентрации IL-1 α , IL-1 β , IL-8 и TNF α были максимальными на 2-й день пуэрперия, а с 3 суток снижались, приближаясь к исходным значениям на 5-й день.

На 7-е сутки у больных с послеродовыми эндометритами было резко повышено содержание всех изучаемых цитокинов (табл. 2). Наиболее выраженные сдвиги концентраций отмечены для IL-1 α — в 20 раз, TNF α — в 12 раз. В меньшей степени повышались уровни IL-1 β — в 1,5 раза и IL-8 — в 3,5 раза.

У женщин с послеродовыми эндометритами обнаружены отклонения показателей фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови от таковых у здоровых родильниц (табл. 3). Так, у больных повышалось количество НСТ-положительных форм лейкоцитов. Одновременно с этим статистически значимо увеличивался индекс активации нейтрофилов. Выявленные сдвиги свидетельствуют о повышении кислородзависимых процессов в клетках, которые приводят к высвобождению большого количества свободных радикалов кислорода. На этом фоне в нейтрофилах усиливаются функции, не зависящие от кислородных процессов. Так, активированные нейтрофилы у больных женщин усиленно секретируют из лизосом катионные белки-дефенсины, представляющие собой как ферменты, так и неферментные протеины, которые обеспечивают неспецифическую гуморальную защиту организма [8, 9]. Это явление обусловило значительное снижение среднего цитохимического коэффициента у больных родильниц по сравнению с показателем здоровых женщин в этот же день послеродового периода.

Исходя из биологических функций воспалительных цитокинов, следует заключить, что повышение их продукции у родильниц с эндометритами

приводит к усилению фагоцитарной активности лейкоцитов [1, 2, 9].

В.С. Пауков и соавт. (2005) указывают на ведущую роль в воспалительной реакции системы фагоцитирующих мононуклеаров, которая является уникальным регулятором межсистемных, межклеточных и клеточно-матриксных взаимоотношений в очаге повреждения. Система фагоцитирующих мононуклеаров обеспечивает развитие воспаления, включение в воспалительный процесс иммунной системы и эффективность иммунных реакций, а также активацию репаративных механизмов, в значительной степени определяя пато- и морфогенез ограниченного воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цитокины, оказывая значительную роль в кооперации систем иммунитета и неспецифической резистентности организма, определяют состояние единой интегральной клеточно-гуморальной системы защиты родильницы в послеродовом периоде, о чем свидетельствует максимальное повышение их уровней на 2-сутки пуэрперия. Повышенные уровни цитокинов у пациенток с эндометритами на 7 сутки послеродового периода свидетельствуют о напряжении защитных реакций, о степени адаптации защитных механизмов для поддержания гомеостаза организма, о готовности организма противостоять инфекционным агентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А. Провоспалительные цитокины в ранней диагностике эндометритов после кесарева сечения // Клиническая диагностика. — 1999. — № 4. — С. 33 — 35.
2. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии (монография). — Киев : АННА-Т, 2007. — 296 с.

3. Пауков В.С., Даабуль С.А., Беляева Н.Ю. Роль макрофагов в патогенезе ограниченного воспаления // Архив патологии. — 2005. — Т. 67, № 4. — С. 3—10.
4. Розенберг В.Я., Бутыльский А.Н. Возрастные особенности иммунного статуса здоровых жителей Забайкалья // Иммунология. — 2007. — № 3. — С. 177—180.
5. Симбирцев А.С. Цитокины: новые подходы к диагностике и терапии: материалы V съезда иммунологов и аллергологов СНГ / Аллерг. и иммунол. — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 62.
6. Aggarwal B., Pocsik E. Cytokines: from clone to clinic // Arch. Biochem. Biophys. — 1992. — Vol. 292. — P. 335—345.
7. Dinarello C. Role of pro and antiinflammatory cytokines during inflammation experimental and clinical findings // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. — 1997. — Vol. 11, № 3. — P. 91—103.
8. Reddy R.C., Standiford T.J. Effects of sepsis on neutrophil chemotaxis // Curr. Opin. Hematol. — 2010. — Vol. 17(1). — P. 18—24. Review. 19864946.
9. Sanz M.J., Kubes P. Neutrophil-active chemokines *in vivo* imaging of neutrophil trafficking // Eur. J. Immunol. — 2012. — Vol. 42(2). — P. 278—283.
10. Emerging mechanisms of neutrophil recruitment across endothelium / M.R. Williams [et al.] // Trends Immunol. — 2011. — Vol. 32(10). — P. 461—469.
11. Fry D.E. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues // Am. Surg. — 2012. — Vol. 78(1). — P. 1—8.

Сведения об авторах

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС Читинской государственной медицинской академии (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, E-mail: tanbell@rambler.ru, тел.: (3022)313642)

Витковский Юрий Антонович — доктор медицинских наук, профессор зав. кафедрой нормальной физиологии с курсом клинической иммунологии Читинской государственной медицинской академии, 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, E-mail: yuvitkovsky@rambler.ru, тел.: (3022) 321623)

Анохова Людмила Ильинична — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС Читинской государственной медицинской академии (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, E-mail: ass3161@mail.ru, тел. (3022) 313642)

Фролова Наталия Ивановна — кандидат медицинских наук ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, E-mail: taasyaa@mail.ru, тел. 8(3022) 313642)

М.Ю. Прорубщикова, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина

ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И Фолликулярной жидкости пациенток с бесплодием и различными исходами экстракорпорального оплодотворения

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

В статье представлены результаты исследования показателей пероксидации липидов в сыворотке крови и фолликулярной жидкости 78 пациенток с различными результатами ЭКО. Отмечено повышение продуктов перекисного окисления липидов у женщин с неудачами ЭКО.

Ключевые слова: бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), перекисное окисление липидов (ПОЛ)

LIPID PEROXIDATION PARAMETERS IN BLOOD SERUM AND FOLLICILE LIQUID OF INFERTILE PATIENTS WITH DIFFERENT IVF RESULTS

M.Yu. Prorubschikova, L.I. Kolesnikova, L.V. Suturina

Scientific Center of the Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch RAMS, Irkutsk

The article presents the results of investigation of lipid peroxidation parameters in blood serum and follicle liquid of 78 patients with different IVF results. The increase of lipid peroxidation products is shown in women with unsuccessful IVF procedure.

Key words: infertility, in vitro fertilization (IVF), lipid peroxidation

Процесс перекисного окисления липидов является важной причиной накопления клеточных дефектов [6]. Основным субстратом ПОЛ являются полиненасыщенные цепи жирных кислот, входящих в состав клеточных мембран, а также липопротеинов [1, 3, 5]. Атака кислородными радикалами приводит к образованию гидрофобных радикалов, взаимодействующих друг с другом и в результате повреждающих клетку [2, 9]. Активность антиоксидантной системы организма очень важна в плане защиты клеток при любых стрессовых ситуациях [4, 7].

Эмбриональное развитие сопряжено с увеличением ненасыщенности липидов эмбриональных тканей, что делает эмбриогенез особенно чувствительным к повреждающему действию свободных радикалов и роль антиоксидантной защиты при этом трудно переоценить [8, 10, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 78 женщин с установленным диагнозом «Бесплодие». В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.)). Пациентки были включены в научное исследование только после того, как они получили полную информацию о нем и дали осознанное и добровольное согласие на участие.

В зависимости от исхода программы ЭКО, пациентки были разделены на две группы. В первую группу — основную, вошли 34 женщины с клинически подтвержденной беременностью после проведения процедуры ЭКО. Во вторую — группу

сравнения, 44 пациентки, у которых беременность после ЭКО не наступила.

Для выявления причин бесплодия пациенткам проводили общеклиническое, гормональное, гинекологическое обследование, УЗИ органов малого таза. Мужчины проходили стандартную схему обследования.

В оценке результатов исследований использовали интегрированную систему для комплексного статистического анализа и обработки данных в среде STATISTICA 6.1 Stat-Soft® Inc., США. Для представления количественных данных приводили описательные статистики: среднее (M), стандартное отклонение (σ). Для объективной оценки нормальности распределения признаков использовали критерии согласия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова, F -критерия Фишера для дисперсии. Для проверки нулевой статистической гипотезы о наличии различий между группами использовали непараметрические критерии Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица и двухвыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Для качественных данных были определены частоты (%), о значимости различий судили на основании анализа таблиц сопряженности. Уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов исследования нами получены следующие показатели. Основная группа и группа сравнения были статистически однородны, средний возраст пациенток был $31,26 \pm 3,93$ год и $33,16 \pm 4,48$ года, соответственно, продолжительность бесплодия составила $5,93 \pm 3,51$ лет в

основной группе и $7,2 \pm 3,93$ лет в группе сравнения. В таблице 1 представлены основные причины бесплодия.

Как видно из таблицы, доминирующим этиологическим фактором бесплодия в обеих группах являлся трубно-перитонеальный. На втором месте — мужской фактор бесплодия. Следует отметить, что статистически значимого различия между одноименными показателями, перечисленными в вышеуказанной таблице, нет ($p > 0,05$).

При проведении УЗИ органов малого таза, ведется подсчет антральных фолликулов, что является простым и доступным методом оценки овариального резерва. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Индукцию овуляции проводили по общепринятым схемам с использованием агонистов (диферелин) или антагонистов (оргалутран) гонадотропин-рилизинг гормона и гонадотропинов (пурегон, гонал-ф, менопур). В зависимости от возраста и овариального резерва, женщинам назначали короткий или длинный протокол стимуляции (таблица 3). Средняя курсовая доза гонадотропинов в первой группе составила — $1724,12 \pm 547,82$ и $1902,17 \pm 713,94$ — во второй соответственно ($p > 0,05$). В качестве триггера овуляции использовали овитрель в дозе 250 мкг (6500 ME).

Число полученных в результате стимуляции суперовуляции ооцитов было $8,65 \pm 5,94$ и $6,98 \pm 3,77$ соответственно в основной группе и группе сравнения ($p > 0,05$). Как видно из вышесказанного, группы статистически равнозначны.

В день проведения трансвагинальной пункции (ТВП), женщинам проводилось также специальное обследование. Перед ТВП проводили забор крови из локтевой вены, натошак. Фолликулярную жидкость получали при пункции доминантных фолликулов во время ТВП. В полученных образцах определяли интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию его продуктов — по показателю ненасыщенности субстратов пероксидации — сопряженным двойным связям (DS), диеновых конъюгатов (DK), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), а также по содержанию ТБК-активных продуктов ПОЛ.

При исследовании состояния перекисного окисления липидов в сыворотке крови, выявлены следующие показатели. Содержание двойных связей в первой и второй группах было статистически равнозначно и составило $2,39 \pm 1,06$ усл. ед. и $2,68 \pm 0,95$ усл. ед. соответственно, концентрация диеновых конъюгатов также статистически не от-

Причины бесплодия

Таблица 1

Показатели	МКБ	Деление на группы			
		1 группа (n = 34)		2 группа (n = 44)	
		абс.	%	абс.	%
Женское бесплодие трубного происхождения	N97.1	25	73,53	34	77,24
Наружный генитальный эндометриоз	N80.2, N80.3	2	5,88	6	13,64
Аденомиоз	N80.0	2	5,88	4	9,09
Миома тела матки	D25.0	5	14,71	11	25
СПКЯ	E28.2	4	11,76	4	9,09
Женское бесплодие, связанное с отсутствием	N97.0	1	2,94	2	4,55
Женское бесплодие, связанное с мужским фактором	N97.4	16	47,06	17	38,64

Примечание: статистически значимого различия между одноименными показателями нет ($p > 0,05$).

Овариальный резерв

Таблица 2

Показатели	Количество антральных фолликулов	Деление на группы			
		1 группа (n = 34)		2 группа (n = 44)	
		абс.	%	абс.	%
Бедный овариальный резерв	< 4	9	26,47	11	25
Достаточный овариальный резерв	4–7	7	20,59	15	34,09
Хороший овариальный резерв	8–10	12	35,29	14	31,82
Чрезмерный овариальный резерв	> 10	6	17,65	4	9,09

Примечание: статистически значимого различия между одноименными показателями нет ($p > 0,05$).

Таблица 3

Протоколы стимуляции

Показатели	Деление на группы			
	1 группа (n = 34)		2 группа (n = 44)	
	абс.	%	абс.	%
Длинный протокол	23	67,65	28	65,12
Короткий протокол	11	32,35	15	34,88

Примечание: статистически значимого различия между одноименными показателями нет ($p > 0,05$).

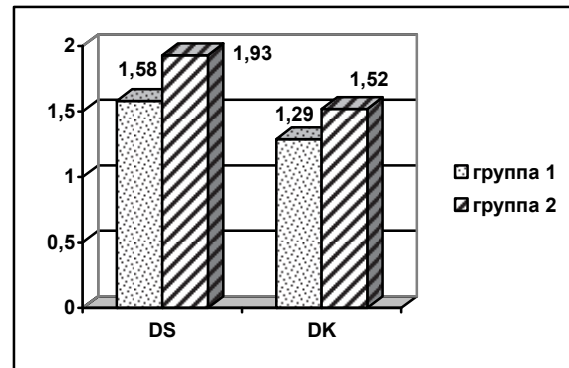
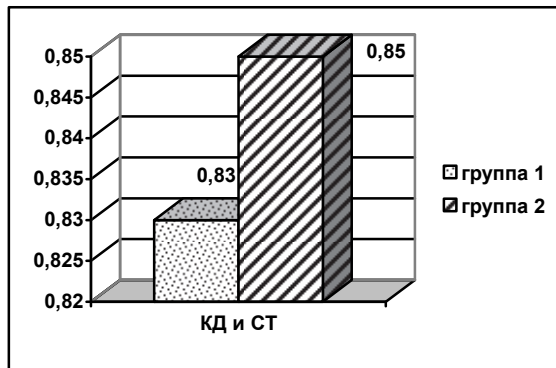


Рис. 1. Значимые показатели ПОЛ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости.

личалась ($1,76 \pm 0,69$ мкМ/л и $1,83 \pm 0,69$ мкМ/л). Что касается таких продуктов ПОЛ, как кетодиены и сопряженные триены, у пациенток группы сравнения данные показатели были достоверно выше, нежели у женщин основной группы и составили $0,85 \pm 0,62$ усл. ед. и $0,83 \pm 0,39$ усл. ед. Разница концентраций ТБК-активных продуктов перекисаии липидов, по нашим данным, была статистически незначима.

При исследовании процессов ПОЛ в фолликулярной жидкости выявлены приведенные ниже данные. Показатели двойных связей в группе сравнения были достоверно выше, нежели в основной группе и составили $1,93 \pm 1,17$ усл. ед. и $1,58 \pm 1,12$ усл. ед. соответственно, концентрация диеновых конъюгатов также статистически достоверно выше была у женщин группы сравнения ($1,52 \pm 0,74$ мкМ/л и $1,29 \pm 0,73$ мкМ/л). Что касается кетодиенов и сопряженных триенов, у пациенток обеих групп достоверных различий в данных показателях нет, содержание ТБК-активных продуктов ПОЛ было статистически незначимым. Значимые показатели состояния ПОЛ в сыворотке крови и фолликулярной жидкости представлены на рисунке 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно данным нашего исследования, концентрация продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови и фолликулярной жидкости пациенток с бесплодием и неудачами программ ЭКО достоверно выше, чем у женщин, забеременевших после данной процедуры. Влияние оксидативного стресса на резуль-

таты применения современных вспомогательных репродуктивных технологий требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В.А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов // Успехи соврем. биологии. — 1991. — Т. 111, № 6. — С. 923—931.
2. Барабой В.А., Брехман И.И., Голожин В.Г. Перекисное окисление и стресс. — М.: Наука, 2004. — 148 с.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биомембранах. — М.: Наука. — 2003. — С. 230—272.
4. Зборовская И.А., Банникова М.В. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты // Вестн. РАМН. — 1995. — № 6. — С. 53—60.
5. Коган А.Х., Кудрин А.Н., Николаев С.М. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. — М.: Медицина, 1986. — С. 68—71.
6. Петрович Ю.А., Гуткин Д.В. Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2005. — № 5. — С. 85—92.
7. Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей — основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами / В.Н. Бобырев [и др.] // Эксперим. и клин. фармакология. — 1994. — № 57(1). — С. 47—54.
8. Agarwal A., Saleh R.A., Bedaiwy M.A. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction // Fertil Steril. — 2003. — Vol. 79. — P. 829—843.

9. Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation and antioxidation as biomarkers of tissues damage // Clinical Chemistry. — 2005. — Vol. 41, № 12. — P. 1819–1828.

10. Van Blerkom J. Intrafollicular influences on human oocyte developmental competence: perifollicular vascularity, oocyte metabolism and mitochondrial

function // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 15 (Suppl 2). — P. 173–188..

11. Van Blerkom J. Mitochondria in human oogenesis and preimplantation embryogenesis: engines of metabolism, ionic regulation and developmental competence // Reproduction. — 2004. — Vol. 128. — P. 269–280.

Сведения об авторах

Прорубщикова Мария Юрьевна – аспирант ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. 8(3952)20-76-76; e-mail: maria-up@rambler.ru

Колесникова Любовь Ильинична – директор ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, член-корр. РАМН, профессор 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8(3952)20-76-76; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Сутурина Лариса Викторовна – руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8(3952)20-76-76; e-mail: lsuturina@mail.ru

Е.Е. Ступко, Т.Б. Цыренов, А.В. Лабыгина, Л.В. Сутурина, Л.И. Колесникова

ЧАСТОТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЕНОВ ВТОРОЙ ФАЗЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН РУССКОЙ И БУРЯТСКОЙ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП

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

В статье представлены результаты анализа распределения генотипов и аллелей полиморфных локусов генов *GSTP1* (*A, *B, *C, *D), *GSTT1* (del) и *GSTM1* (del) у 28 женщин русской и 30 женщин бурятской этнических групп. В результате работы было показано статистически значимое различие по носительству генотипа AC гена *GSTP1* среди исследуемых групп. По носительству других генотипов генов *GSTP1*, *GSTT1* и *GSTM1* достоверных различий не показано.

Ключевые слова: глутатион-S-трансферазы, полиморфные варианты генов детоксикации ксенобиотиков, этнические группы

FREQUENCY CHARACTERISTICS OF THE GENES OF THE SECOND PHASE OF DETOXIFICATION OF XENOBIOTICS IN WOMEN OF RUSSIAN AND BURYAT ETHNIC GROUPS

Е.Е. Stupko, T.B. Tsyrenov, A.V. Labygina, L.V. Suturina, L.I. Kolesnikova

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

The article presents the results of the analysis of the distribution of genotypes and alleles of polymorphic loci gene *GSTP1* (*A, *B, *C, *D), *GSTT1* (del) and *GSTM1* (del) in 28 women Russian and 30 women of Buryat ethnic groups. As a result, the work showed a statistically significant difference in genotype AC gene *GSTP1* among the study groups. As carriers of other genotypes of genes *GSTP1*, *GSTT1*, and *GSTM1* showed no significant difference.

Key words: glutathione-S-transferase, polymorphic variants of genes of detoxification of xenobiotics, ethnic groups

Глутатион опосредованная детоксикация играет ключевую роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению липидов, свободным радикалам, алкилированию белков и предотвращению поломок ДНК. Помимо этого, глутатионтрансферазам (GST) принадлежит важная роль внутриклеточных переносчиков различных форм билирубина, гормонов, а также в биосинтезе некоторых физиологически активных веществ — простагландинов. GST присутствуют в самых разных тканях, обнаруживая выраженные межтканевые различия в отношении их различных классов. Особенно высока их концентрация в печени, плаценте, легких, мозге, кишечнике, почках [3]. GST катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами азота, углерода, серы, кислорода и отвечают за конъюгацию сульфгидрильной группы с молекулами ксенобиотиков. Полиморфизм GST определяет индивидуальную чувствительность организма к воздействию факторов внешней среды [2]. Известно, что функционально неполноценные аллели генов, кодирующих ферменты второй фазы детоксикации ксенобиотиков, играют важную роль в патогенезе целого ряда заболеваний, таких как: эндометриоз, рак яичников, внутриэпителиальная неоплазия, лейомиома [1]. Показан существенный вклад полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков в предрасположенность к развитию

бронхиальной астмы [4]. Это происходит за счет того, что индивидуумы, имеющие функционально неполноценные аллели генов биотрансформации ксенобиотиков могут оказаться более чувствительными к действию повреждающих факторов. Гены биотрансформации ксенобиотиков вовлечены в процессы канцерогенеза у человека из-за наличия мутантных вариантов, снижающих или блокирующих экспрессию генов. Работами некоторых авторов [10] было показано, что в результате снижения функциональной активности белковых продуктов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков исчезает способность гена p53 останавливать клеточный цикл для свершения репарационных процессов, что в дальнейшем приводит к повреждению клетки и канцерогенезу. Однако литературные данные по полиморфизму генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков при различных заболеваниях противоречивы в связи с популяционными особенностями и статусом других генов. Так, например, чрезвычайно широко распространен в человеческих популяциях именно «нулевой» аллель глутатион-S-трансферазы M1 (*GSTM1*). Установлено, что в большинстве групп мирового народонаселения частота данного аллеля может достигать 55 % и выше [3]. По данным В.С. Баранова, пропорция людей, гомозиготных по нулевому аллелю, то есть практически лишенных

одного из семейств GST, составляет 35 – 50 % [2]. Таким образом, проблема этнических различий в чувствительности к различным патологиям, особенно онкозаболеваниям, по-прежнему остается актуальной.

Целью данного исследования явилось определение частотных характеристик генов второй фазы детоксикации ксенобиотиков (GSTP1, GSTT1 и GSTM1) у женщин русской и бурятской этнических групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН в 2011 – 2012 гг. Первую группу составили 28 женщин русской этнической группы в возрасте $37,2 \pm 4,8$ лет, вторую – 30 женщин бурятской этнической группы в возрасте $31,0 \pm 5,3$ лет без соматических и гинекологических заболеваний. Всем пациенткам было проведено стандартное клиническое обследование, включающее гинекологический осмотр и ультразвуковое исследование.

ДНК выделяли из венозной крови пациенток с помощью набора «ДНК экспресс-кровь» фирмы Литех (Москва), а также с помощью набора «ДНК-сорб-В», произведенного ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва). Для выявления полиморфизмов гена GSTP1 и делеционного полиморфизма в генах GSTT1 и GSTM1 использовался метод полимеразной цепной реакции рестрикции фрагментов с использованием наборов реактивов фирмы ФГУП «ГосНИИ генетика» (Москва) в амплификаторе Терцик («ДНК-технология», Россия). Детекцию продуктов амплификации проводили методом вертикального электрофореза в 7% полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием.

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000)).

В исследовании использовались вычислительные методы математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 Stat-Soft Inc, США.

Статистическую оценку достоверности различия распределения полиморфных вариантов между выборками проводили с использованием критерия χ^2 . Все различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Генетический полиморфизм глутатион-S-трансферазы P1 (GSTP1), обусловленный заменой нуклеотидов в 313 и 341 положениях TP1 приводит к появлению четырех функционально различных форм фермента. GSTP1*A содержит изолейцин в положении 105 и аланин в позиции 114; GSTP1*B – валин в положении 105 и аланин – в 114, GSTP1*C имеет также валин в положении 105, и, кроме того,

валин в положении 114; для GSTP1*D характерно наличие изолейцина в положении – Ile105/ Val114 и валина в 114. Аллель *A считается нормальным. Мутантные *B, *C и *D кодируют функционально менее активные формы фермента (активность снижена в 3 – 4 раза) [6].

Данные по частотам встречаемости аллелей в исследованных группах приведены в таблице 1. Показано, что доля нормального аллеля *A в группе русских женщин несколько выше, чем в группе буряток (75 % и 65 % соответственно; $p = 0,62$). Частота встречаемости аллеля *B, наоборот, выше у женщин бурятской этнической группы по сравнению с русскими (18,33 % и 10,71 % соответственно; $p = 0,32$). Частота аллеля *C в первой группе составила 12,5 %, во второй – 8,33 % ($p = 0,51$).

Таблица 1
Распределение частоты аллелей GSTP1 в исследуемых группах

Аллели GSTP1	Русские, n = 28		Бурятки, n = 30	
	абс.	%	абс.	%
A	42	75	39	65
B	6	10,71	11	18,33
C	7	12,5	5	8,333
D	1	1,786	5	8,333

Исследования как отечественных, так и зарубежных авторов указывают на редкую встречаемость аллеля GSTP1*D [5, 11]. В нашем случае частота данного аллеля составила 1,79 % у русских и 8,33 % у буряток ($p = 0,13$).

Известно также, что GST принимают участие не только в детоксикации ксенобиотиков. Многие исследования показали значительную роль ферментов GSTP1 в реакции на экзо- или эндогенный оксидативный стресс, а также их влияние на контроль клеточного цикла. Некоторые авторы указывают на то, что наличие аллеля GSTP1*A способствует снижению пролиферации и защите клеток от апоптоза [5]. Таким образом, носительство мутантных аллелей может быть ассоциировано с развитием пролиферативных заболеваний эндометрия, а также бронхиальной астмы. Так как обе исследуемые группы включают в себя практически здоровых женщин, то становится очевидна протективная роль аллеля GSTP1*A в отношении развития указанных патологий, т.к. большинство женщин являются носительницами данного аллеля. Причем, практически половина исследуемых женщин несет этот аллель в гомозиготном состоянии – 53,57 % у русских и 46,67 % у буряток ($p = 0,76$). Генотип АВ в два раза чаще обнаруживался во второй группе (30 % и 14,29 % соответственно; $p = 0,25$), а генотип АС, наоборот, достоверно чаще встречался в первой (25 % и 3,33 % соответственно $p = 0,037$). Причем, различия по носительству данного генотипа статистически достоверны. По остальным генотипам достоверных

различий между исследуемыми группами обнаружено не было (табл. 2).

Таблица 2
Распределение генотипов GSTP1 в исследуемых группах

Генотипы GSTP1	Русские, n = 28		Бурятки, n = 30	
	абс.	%	абс.	%
AA	15	53,57	14	46,67
AB	4	14,29	9	30
AC	7*	25	1	3,333
AD	1	3,571	1	3,333
BB	1	3,571	1	3,333
BC	0	0	0	0
BD	0	0	0	0
CC	0	0	1	3,333
CD	0	0	2	6,667
DD	0	0	1	3,333

Примечание: * $p < 0,05$ – статистически значимые различия между исследуемыми группами.

Ген глутатион-S-трансферазы T1 (GSTT1) располагается в области 22q11.2, занимает около 8 т.п.н. и состоит из 5 экзонов и 4 интронов. Выявлено, что 15–30 % европеоидов, 22–29 % негроидов и 38–58 % монголоидов являются гомозиготными по делетированному аллелю GSTT1 0. В популяции русского населения европейской части России частота этого генотипа в среднем составляет 18 % [3].

«Нулевой» вариант гена GSTM1 возникает в результате делеции вследствие неравного кроссинговера между гомологичными последовательностями, фланкирующими ген GSTM1. В результате соответствующий белковый продукт не синтезируется. В литературе существуют противоречивые данные о роли «нулевых» генотипов по генам GSTT1 и GSTM1 в развитии различных мультифакториальных заболеваний. Одни авторы указывают на связь наличия таких генотипов с высоким риском развития онкологических заболеваний, заболеваний репродуктивной сферы [2, 6]. Другие же, наоборот, отмечают протективную роль данных генотипов против развития подобных патологий. Так, при исследовании рака мочевого пузыря [8], рака простаты [7] и, такого не связанного с канцерогенезом заболевания, как хронический панкреатит [9], установлена протективная роль именно «нулевых» генотипов GSTT1 и отсутствие эффекта делетированного аллеля GSTM1.

Результаты исследования распределения частот аллелей генов GSTM1 и GSTT1 приведены в таблице 3. Доля «нулевого» гена GSTM1 в первой группе составила 50 %, во второй – 53,33 % ($p = 0,89$). В целом, такая распространенность характерна для европеоидных популяций, где частота такого аллеля в среднем составляет около 50 %

Таблица 3
Распределение частоты аллелей и генотипов генов GSTM1 и GSTT1 в исследуемых группах

Аллели и генотипы GSTT1, GSTM1	Русские, n = 28		Бурятки, n = 30	
	абс.	%	абс.	%
GSTT+	18	64,29	21	70,00
GSTT-	10	35,71	9	30,00
GSTM+	14	50,00	16	53,33
GSTM-	14	50,00	14	46,67
GSTT+/GSTM+	9	32,14	9	30,00
GSTT-/GSTM-	3	10,71	2	6,667

[2]. Распространенность делетированных аллелей гена GSTT1 в нашей выборке также не отличается от значений, характерных для европейцев и составляет 35,71 % и 30 % соответственно ($p = 0,74$). По распределению «нулевых» генотипов внутри исследуемых групп мы получили следующие данные: доля «нулевого» генотипа GSTT1/GSTM1 была несколько выше в группе русских женщин, в отличие женщин бурятской этнической группы (10,71 и 6,67 % соответственно; $p = 0,61$). Доля функционально нормального генотипа GSTT1/GSTM1 в обеих группах отличались незначительно (32,14 и 30 % соответственно; $p = 1$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате изучения полиморфизмов генов GST у женщин русской и бурятской этнических групп выявлено статистически достоверное увеличение доли гетерозиготного генотипа AC гена GSTP1 у русских женщин по сравнению с бурятками. По другим полиморфизмам генов GSTP1, GSTT1, GSTM1 достоверных различий между двумя этническими группами обнаружено не было. Изучение частотных характеристик генов детоксикации ксенобиотиков при различных патологических состояниях у женщин русской и бурятской этнических групп представляет научный интерес и будет продолжено в дальнейшем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Спицын В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л., 2009. – 528 с.
3. Спицын В.А. Экологическая генетика человека. – М.: Наука, 2008. – 503 с.
4. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. – Томск: Печатная мануфактура, 2007. – 320 с.
5. Ballerini S. et al. Analysis of GSTP1-1 polymorphism using real-time polymerase chain reaction // Clinica Chimica Acta. – 2003. – Vol. 329. – P. 127–132.

6. Differential effects of glutathione S-transferase pi (GSTP1) haplotypes on cell proliferation and apoptosis Carcinogenesis / S.L. Holley [et al.] // Carcinogenesis. — 2007. — Vol. 28, № 11. — P. 2268–2273.

7. Glutathione S-transferase-μ (GSTM1) and -θ (GSTT1) genotypes in the etiology of prostate cancer / T.R. Rebbeck [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 1999. — Vol. 8. — P. 283–297.

8. GSTT1-null genotype is a protective factor against bladder cancer / W-J. Kim [et al.] // Urology. — 2002. — Vol. 60. — P. 913–918.

9. Larvin Genetic polymorphisms of GSTT1, GSTM1, GSTP1, MnSOD, and catalase in nonhe-

reditary chronic pancreatitis: evidence of xenobiotic stress and impaired antioxidant capacity / S.H. Rahman [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50. — P. 1376–1383.

10. Lloyd D.R., Hanawalt P.C. p53-dependent global genomic repair of benzo(a)pyrene-7, 8-diol-9, 10-epoxide adducts in human cells // Cancer Res. — 2000. — Vol. 60. — P. 517–521.

11. Simultaneous identification of GSTP1 Ile105→Val105 and Ala114→Val114 substitution using an amplification refractory mutation system polymerase chain reaction assay: studies in patients with asthma / A. Hemmingsen [et al.] // Respiratory research. — 2001. — Vol. 2, № 4. — P. 255–260.

Сведения об авторах

Ступко Екатерина Евгеньевна – м.н.с. лаборатории клинической генетики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН (e-mail: zee14@mail.ru)

Цыренов Тумэн Будажапович – врач акушер-гинеколог Республиканской клинической больницы г. Улан-Удэ (e-mail: cyrenov.tumen.72@mail.ru)

Лабыгина Альбина Владимировна – зав. лабораторией гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН, д.м.н. (e-mail: albinalab2212@mail.ru)

Сутурина Лариса Викторовна – руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН, профессор, д.м.н. (e-mail: lsuturina@yahoo.com)

Колесникова Любовь Ильинична – член-корр. РАМН, профессор, д.м.н., директор ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН

Е.П. Хвостова ^{1, 2}, В.О. Пустыльняк ^{1, 2}, А.И. Корбут ², А.А. Отпущенников ³, Л.Ф. Гуляева ^{1, 2},
И.Н. Крылова ²

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОЛЕКУЛЯРНОЙ ХАРАКТЕРИСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ПРОСТАТЫ

¹ ФГБУ Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАМН (Новосибирск)

² Новосибирский государственный университет (Новосибирск)

³ Центральная Клиническая Больница СО РАН (Новосибирск)

Задачей исследования являлось создание клеточной биосенсорной системы, основанной на факте, что стимулы, активирующие AR, приводят к перераспределению AR из цитоплазмы в ядро. Эти изменения могут быть измерены и использованы для диагностики и персонализированного лечения рака простаты. Были созданы стабильные клеточные линии с флуоресцентно помеченным AR. Для стабильной экспрессии клеток были использованы клетки HeLa, не экспрессирующие AR. Для трансфекции выбраны плазмидные конструкторы, экспрессирующие химеры флуоресцентного белка с AR дикого типа или AR^{T877A} мутантом. Было исследовано изменение CFP-AR-YFP и CFP-AR^{T877A}-YFP в ядрах клеток HeLa при обработке стероидами разной концентрации. Кроме того, проведена оценка количества активированного рецептора в ядрах после воздействия стероидов.

Ключевые слова: рак простаты, биосенсорная система, андрогеновый рецептор, клеточные линии

MODERN APPROACH TO MOLECULAR CHARACTERIZATION OF PROSTATE TUMORS

E.P. Khvostova ^{1, 2}, V.O. Pustyl'nyak ^{1, 2}, A.I. Korbut ², A.A. Otpuschennikov ³,
L.F. Gulyaeva ^{1, 2}, I.N. Krylova ²

¹ Institute of Molecular Biology and Biophysics, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Central Clinical Hospital Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

The aim of the study was the development of a cell biosensor system based on the fact that AR activator stimuli lead to redistribution of AR from cytoplasm to the nucleus. These changes could be measured and used for the diagnostics and personalized treatment of prostate cancer patient. The stably transfected cell lines with fluorescently tagged AR were generated. For the stable cell expression the non AR expressing HeLa cell line was used. The constructs of chimeric fluorescent proteins wild type AR or mutant AR^{T877A} were used for the transfection. The changes of the CFP-AR-YFP and CFP-AR^{T877A}-YFP proteins in the nucleus of HeLa cells under different concentrations steroids treatment was investigated. Moreover, the quantity of activated receptor in the nucleus was carried.

Key words: prostate cancer, biosensor system, androgen receptor, cell lines

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы является вторым из наиболее часто диагностируемых видов рака у мужчин и занимает третье место в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России [1]. Так, в 2011 г. зарегистрировано 40 случаев данного заболевания на 100 тыс. населения, а число смертей от рака простаты составило 10,8 на 100 тыс. населения. Таким образом, опухоли предстательной железы широко распространены, смертность от них чрезвычайно высока, и продолжает расти. Такое положение свидетельствует о необходимости дальнейших исследований как в области изучения механизмов возникновения и метастазирования этих опухолей, так и в области разработки новых методов диагностики и лечения.

Нормальное развитие и функционирование предстательной железы [9, 17] всецело определяется ее гормональной регуляцией. Более того, предстательная железа сама является эндокринным органом, клетки которого превращают синтезированный в яичках тестостерон в значительно

более патентный андроген дегидротестостерон (ДГТ) [20]. Эпителиальные клетки предстательной железы экспрессируют андрогеновый рецептор (AR) и их рост стимулируется половыми стероидными гормонами, которые являются лигандами для AR [3, 12, 20].

Стандартное первичное лечение опухолей простаты основано на уменьшении уровня циркулирующих андрогенов и ингибировании их воздействия на опухоль. Однако в случае значительного числа опухолей предстательной железы в течение короткого времени развивается резистентность к гормональной терапии [9, 19]. Основная проблема гормональной терапии заключается в том, что в условиях драматического снижения соответствующих терапии гормонов в сигнальных путях, регулируемых AR, накапливаются мутации, дающие преимущество тем клеткам опухолей, рост которых (1) не зависит от гормонов, (2) имеет повышенную чувствительность к гормонам или (3) стимулируется неспецифичными гормонами [9, 14, 17, 18]. У больных кастрационно-независимыми опухолями

предстательной железы очень часто находят мутации в AR, приводящие к изменению в лигандной специфичности рецептора. Такие мутанты могут активироваться эстрогенами, кортикостероидами и, парадоксально, даже препаратами, использующимися для кастрационной терапии [18].

Для стероидных гормонов с цитоплазматической локализацией, таких как AR, активационный статус рецептора напрямую коррелирует с перемещением его в ядро клетки [2, 5, 19]; более того, повышенное количество AR в ядрах клеток опухолей в значительной мере коррелирует с худшим прогнозом у больных раком простаты [4, 11]. Эти наблюдения являются основой для создания модельной тестовой клеточной системы, позволяющей проследить за перемещением AR из цитоплазмы в ядро в ответ на стимуляцию экстрактами опухолей простаты. Такие «image-based» технологии представляют собой инновационный подход к изучению биологических явлений [6, 16] и имеют практическое назначение для определения гормонального статуса опухолей.

В онкологии применяется большое число клеточных линий, представляющих из себя клеточные модели онкологических патологий, соответствующих происхождению клеток. Поскольку в живой клетке присутствует полный комплект факторов, обуславливающих функционирование молекул, ответственных за патологию, она является идеальной системой изучения роли этих молекул в патологии. Нам известно о единственной попытке разработать такую систему японскими учеными [13]. В настоящее время биосенсорные системы не имеют широкого распространения. Рак предстательной железы является идеальным кандидатом для применения клеточных биосенсорных систем. Поскольку активационные стимулы неизвестны и могут быть различны для разных больных, наличие тестовой системы, позволяющей получить представление о способности опухоли активировать рецептор, является актуальной проблемой современной онкологии. Задачей нашего исследования являлось создание чувствительной биосенсорной системы, позволяющей получить представление о способности опухоли активировать андрогеновый рецептор.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовались плазмиды pECFP и pEYFP (Clontech). Плазида, экспрессирующая полноразмерный андрогеновый рецептор (изоформу 1, AR-B) была получена с помощью ПЦР с использованием праймеров: 5'-GTGGAAGATTTCAGCCAAGCTCAAGGATG-3'; 5'-ACCCAGTGAAGCATTTGGAAACCC-3'. Полученный фрагмент был проклонирован в плазмиду pECFP, экспрессирующую флюоресцентный белок CFP в 3'-положении по отношению к CFP. С-терминальная часть AR была соединена с флюоресцентным белком YFP. Наличие двух флюоресцентных белков в будущем обеспечит возможность исследования изменений конформации AR в ответ

на связывание с лигандами. Мутация T877A была внесена в последовательность плазмиды методом локального мутагенеза с использованием коммерческого набора компании Stratagene. САТ кодон в положении 3738-3740 был заменен на кодон ТАС. Все вновь полученные конструкторы были верифицированы секвенированием.

Клетки HeLa росли в среде DMEM-H21 содержащей 5 % глюкозы, в присутствии 5 % БСА. Для трансфекции плазмидами CFP-AR-YFP или CFP-AR^{T877A}-YFP использовались низкопассажные стоки клеток HeLa хранящиеся в жидком азоте. Селекция стабильных клонов производилась в присутствии 700 мкг G418 на мл среды. Клетки, которые продолжали расти в присутствии неомицина в течение двух и более недель, были рассеяны методом лимитирующего разведения до одной клетки на одну лунку в 384-луночный планшет. Клетки, экспрессирующие CFP-AR-YFP или CFP-AR^{T877A}-YFP, были идентифицированы методом сканирования 384-луночных планшетов с помощью высокопропускного микроскопа ImageXpress Micro (Molecular Devices, Sunnyvale, USA).

Для стабильного мечения ядер клеток вновь полученных нами линий HeLa, были созданы конструкторы, кодирующие по две копии белка mCherry (для CFP-AR-YFP) или mPlum (CFP-AR^{T877A}-YFP), разделенные сигнальной последовательностью доставки в ядро. Удвоенные копии белков mCherry и mPlum использовались для улучшения экспрессии и повышения удержания меченного белка в ядре за счет размера. Плазмиды mCherry-NLS-mCherry и mPlum-NLS-mPlum были трансфецированы в клетки. Стабильные клоны были отобраны по устойчивости к бластоцидину. Клетки с наиболее высоким уровнем экспрессии были охарактеризованы на способность AR перемещаться из цитоплазмы в ядро, размножены и заморожены. При использовании клеточных линий в «image-based» технологии такая маркировка ядер необходима для компьютеризированной сегрегации образов.

Клетки полученных стабильных клеточных линий выращивались в 10 см чашках в среде DMEM-H12, содержащей 5 % глюкозы. За один день до пересева клеток в лунки планшета, среда была заменена на среду, содержащую сыворотку плодов телят (5 %), освобожденную от маленьких липофильных молекул с помощью обработки активированным углем. Использование обработанной сыворотки является критичным для использования в создаваемой биосенсорной клеточной системе, поскольку необработанная сыворотка содержит неконтролируемые количества разнообразных гормонов, включая андрогены. На следующий день клетки были посеяны в лунки 384-луночного планшета в количестве 1200 клеток на лунку в среде DMEM/F12 (1:1), содержащей 5 % сыворотки плодов телят.

Чтобы выяснить применимость вновь созданных клеточных линий для их использования в качестве биосенсорной системы, мы осуществили

калибровку этих линий стероидами. Клетки на второй день были обработаны лигандами или этанолом, который использовался в качестве растворителя. На третий день плашки были подвергнуты микроскопии.

Для сбора данных использовался высокопропускной микроскоп ImageXpress Micro (Molecular Devices, Sunnyvale, USA) с выдержкой 300 миллисекунд, фильтры 500Ex/542Em. Параллельно были собраны данные в канале DAPI (377Ex/447Em) для осуществления количественной обработки изображений. Для анализа данных использовались программы MetaXpress и AcuityXpress (Molecular Devices, Sunnyvale, USA). MetaXpress осуществляет сегментацию и подсчеты. AcuityXpress — это база данных, позволяющая осуществлять доступ к данным и результатам анализов и визуализировать результаты анализа данных.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Prism (GraphPad Software) которая позволяет строить графики и рассчитывать EC50.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Чтобы определить достоверность и воспроизводимость биосенсорной системы, основанной на количественной оценке транслокации AR из цитоплазмы в ядро, мы провели серию экспериментов с натуральными лигандами AR, тестостероном (Т) и дегидротестостероном (DHT), с использованием клеточной линии, экспрессирующей дикий вариант рецептора.

В первый день эксперимента клетки HeLa, экспрессирующие CFP-AR-YFP, были засеяны в 384-луночные планшеты. Во второй день эксперимента была проведена обработка стероидами в формате серии трехкратных разведений. В третий день плашки подвергали микроскопии с помощью высокопропускного микроскопа. Полученные нами значения EC50 представлены в таблице 1. Эти значения EC50 характеризуются прекрасной воспроизводимостью, которая следует из очень маленьких значений стандартных отклонений.

Таблица 1
Значения EC50, полученные с помощью биосенсорной системы

AR дикого типа, log EC50 (M)	Т	DHT
Среднее значение log EC50	-8.9175	-9.4583
Стандартное отклонение log EC50	0.1499	0.2081

Кроме того, была проведена серия аналогичных экспериментов с набором стероидных соединений. Эти эксперименты продемонстрировали, что AR дикого типа высокоспецифичен только для натуральных лигандов (Т и DHT) и не может быть использован для выявления активности неспецифичных лигандов (данные не приведены). Поэтому в дальнейшей работе мы исследовали возможность использования AR^{T877A}.

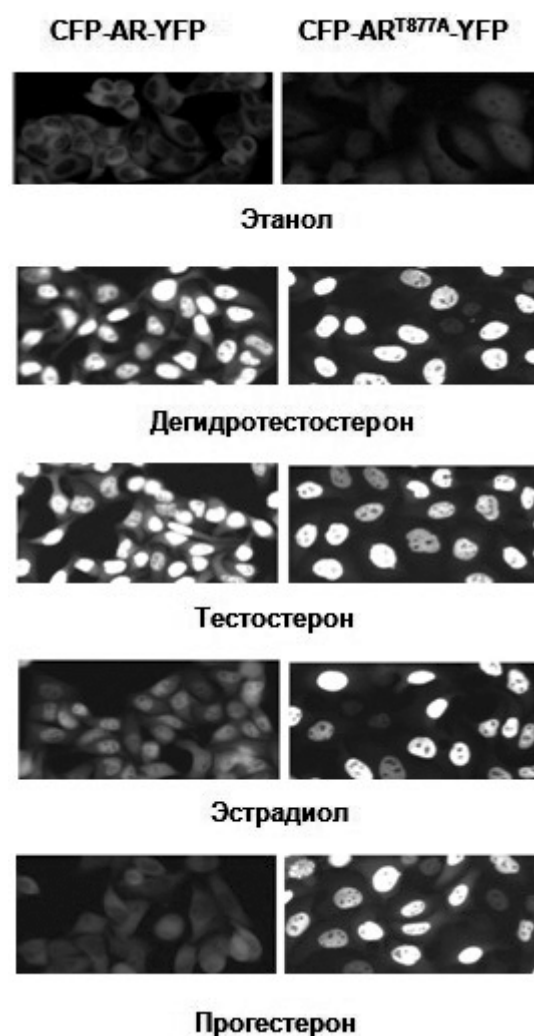


Рис. 1. Визуализация результатов микроскопирования клеток HeLa, стабильно экспрессирующих белки CFP-AR-YFP и CFP-AR^{T877A}-YFP после обработки соединениями. Левая панель показывает результаты по клеточной линии, экспрессирующей CFP-AR-YFP, правая панель показывает результаты по клеточной линии, экспрессирующей CFP-AR^{T877A}-YFP. Визуализация результатов проводилась с помощью высокопропускного микроскопа ImageXpress Micro (Molecular Devices, Sunnyvale, USA) с выдержкой 300 миллисекунд, фильтры 500Ex/542Em.

На рисунке 1 приведены микроскопические фотографии клеток HeLa, стабильно экспрессирующих CFP-AR-YFP и CFP-AR^{T877A}-YFP. Клетки были обработаны указанными лигандами в концентрации 10^{-8} М или растворителем этанолом. Изображения были получены при 20-кратном увеличении объектива. Левая панель показывает результаты по клеточной линии, экспрессирующей CFP-AR-YFP, правая панель показывает результаты по клеточной линии, экспрессирующей CFP-AR^{T877A}-YFP. Полученные нами клеточные линии продемонстрировали ожидаемую реакцию на лиганды. Из представленного рисунка видно, что в отсутствие лигандов как дикий так и мутантный варианты AR остаются в цитоплазме. Оба рецептора транслоцируются в ядро при связывании со специфическими лигандами андрогенового рецептора, Т и DHT, но демонстрируют драматические различия в ответе

на обработку неспецифическими лигандами, такими как эстрадиол и прогестерон. Таким образом, мутантный рецептор представляется хорошим потенциальным биосенсором для детекции широкого спектра стероидов, которые могут присутствовать в опухоли в результате активации ферментов биосинтеза и метаболизма стероидных гормонов. Результаты количественной обработки изображений, представленных на рисунке 1, подтвердили, что мутантный вариант рецептора AR^{T877A} проявляет аномальную активацию нетипичными гормонами, эстрадиолом и прогестероном, выраженную в повышенной концентрации этого белка в ядрах клеток (рис. 2). Более того, мутантный вариант CFP-AR^{T877A}-YFP проявляет повышенную активацию в ответ на DHT и тестостерон по сравнению с диким типом рецептора.

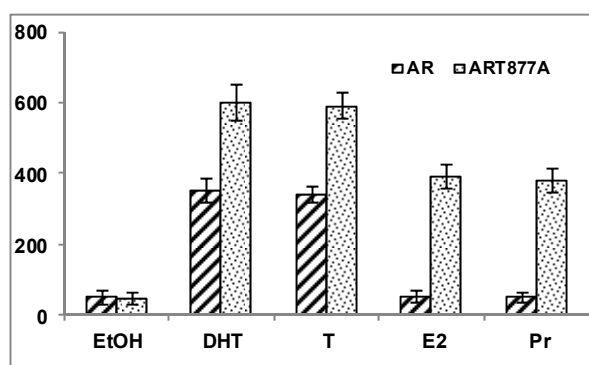


Рис. 2. Результаты количественного измерения содержания AR в ядре клеток HeLa, стабильно экспрессирующих CFP-AR-YFP и CFP-AR^{T877A}-YFP. Клетки были обработаны дигидротестостероном (DHT), тестостероном (T), эстрадиолом (E2), прогестероном (Pr) и растворителем этанолом EtOH. Все гормоны были добавлены в концентрации 10^{-7} М. * – достоверность различий по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Достоверность отличий оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с апостериорным критерием Tukey для определения различий между группами.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Традиционно, измерение концентрации различных молекул в компонентах клетки производится биохимическими методами. При применении биохимических методов клетки разрушаются, и теряется пространственная информация. Кроме того, измерение одного и того же образца осуществляется только один раз. Биосенсорные системы, основанные на «image-based» технологии с использованием автоматической микроскопии, позволяют оценивать пространственную информацию на фиксированных клетках, а в случае флуоресцентно меченых белков, такие технологии позволяют оценить изменения в живых клетках. Дополнительным важным преимуществом «image-based» технологий является способность изучать явления в нефиксированных клетках, минуя проблемы, связанные с артефактами фиксации. Несмотря на очевидные преимущества использования живых клеток, биосенсорные системы не получили пока широкого распространения. Поскольку рост гормо-

нально-зависимых раковых клеток стимулируется активностью стероидных рецепторов, существует возможность создания биосенсорных систем на основе этих рецепторов [7, 21].

Гормонально-зависимые онкологические состояния, такие как рак предстательной железы, являются идеальными кандидатами для применения клеточных биосенсорных систем. Целью настоящей работы являлось создание клеточной биосенсорной системы, основанной на факте, что активирование AR приводит к транслокации рецептора из цитоплазмы в ядро. Эти изменения могут быть измерены и в дальнейшем использованы для диагностики и подбора персонализированного лечения.

Первостепенной задачей настоящей работы было создание клеточной линии, стабильно экспрессирующей флуоресцентно меченный AR, на основе линии HeLa. Эти клетки были выбраны за основу, поскольку они не экспрессируют стероидогенные ферменты, следовательно, фоновый уровень гормонов в клетках низок. Необходимость создания клеточных линий, стабильно экспрессирующих AR, в отличие от технически более простого, быстрого и менее трудоемкого применения трансфекции, обусловлено тем, что при трансфекции уровни экспрессии AR значительно различаются от клетки к клетке, в то время как различия в уровне экспрессии гена AR введенного в геном клеток стабильного клона является незначительным.

Результаты, полученные на клеточной линии, стабильно экспрессирующей CFP-AR-YFP, продемонстрировали высокую специфичность рецептора к своим физиологическим лигандам, так как при использовании неспецифических стероидных гормонов не происходила активация AR. Более того, значения EC₅₀ для T и DHT соответствуют данным, представленным в литературе [8].

В случае кастрат-резистентного рака предстательной железы, AR продолжает играть ведущую роль в росте раковых клеток, но сигнальная ось, базирующаяся на AR, изменена в результате патологии, и AR изменен таким образом, что новые факторы малоисследованной природы поддерживают его в активном состоянии. Поскольку активационные стимулы неизвестны и могут быть различны для разных больных, наличие тестовой системы, позволяющей получить представление о способности опухоли активировать рецептор, является очень важным. В связи с этим, нами была создана клеточная линия, стабильно экспрессирующая мутантный вариант рецептора AR^{T877A}.

Мутация T877A была обнаружена в клеточной линии, полученной от больного кастрат-резистентным раком предстательной железы [15]. Преимущество использования мутанта AR^{T877A} заключается в том, что этот рецептор связывается как с андрогенами, так и с другими гормонами, включая эстрогены и прогестерон. Данный факт был подтвержден серией наших экспериментов. Такое поведение мутантного рецептора отражает

селекционное давление, имеющее место в организме больного, которого лечат в режиме адьювантной гормональной терапии, когда давление отбора в условиях продолжающейся доминантной роли AR в пролиферации клеток приводит к выживанию клонов, способных активироваться атипичными лигандами. Следовательно, клеточная линия, экспрессирующая CFP-AR^{T877A}-YFP, демонстрирует основные черты кастрат-резистентного рака предстательной железы, в случае которого рост опухоли продолжает стимулироваться сигнальными путями с участием AR в условиях недостаточного уровня андрогенов [2].

Таким образом, использование двух клеточных линий, полученных в ходе выполнения нашей работы, когда одна экспрессирует AR дикого типа, а другая AR^{T877A} мутант, позволит в дальнейшем наиболее полным образом оценить спектр присутствующих в экстракте опухолей гормонов и других активирующих факторов (так называемый «активационный потенциал опухоли»). Кроме того, преимуществом нашей системы является еще и тот факт, что исследования активации AR в опухолевых тканях могут проводиться на живых клетках, растущих в микролунках в объеме всего 30 микролитов. Поэтому количество используемой ткани для анализа будет минимальным при высокой статистической достоверности, обеспечиваемой большим числом клеток. Результаты по исследованию перемещения рецептора, полученные на экстрактах опухолей, планируется соотносить с калибровочными кривыми, полученными с использованием известных лигандов, что позволит, таким образом, количественно оценить гормональный статус опухоли.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 г. ГК 14.740.11.0930

ЛИТЕРАТУРА

1. Чисов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации // Экспериментальная и клиническая урология. — 2011. — № 2–3. — С. 6–7.
2. A differential ligand-mediated response of green fluorescent protein-tagged androgen receptor in living prostate cancer and non-prostate cancer cell lines / H. Nakauchi [et al.] // J. Histochem. Cytochem. — 2007. — Vol. 55. — P. 535–544.
3. Ahmad N., Kumar R. Steroid hormone receptors in cancer development: a target for cancer therapeutics // Cancer letters. — 2011. — Vol. 300. — P. 1–9.
4. Androgen receptor expression is associated with prostate cancer-specific survival in castrate patients with metastatic disease / M.J. Donovan [et al.] // BJU international. — 2010. — Vol. 105. — P. 462–467.
5. Characterization of nuclear import of the domain-specific androgen receptor in association with the importin alpha/beta and Ran-guanosine 5'-triphosphate systems / N. Kaku [et al.] // Endocrinol. — 2008. — Vol. 149. — P. 3960–3969.
6. Day R.N., Schaufele F. Fluorescent protein tools for studying protein dynamics in living cells: a review // J. Biomedical Optic. — 2008. — Vol. 13. — P. 031202.
7. De S., Macara I.G., Lannigan, D.A. Novel biosensors for the detection of estrogen receptor ligands // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 2005. — Vol. 96. — P. 235–244.
8. Development of androgen- and estrogen-responsive bioassays, members of a panel of human cell line-based highly selective steroid-responsive bioassays / E. Sonneveld [et al.] // Toxicol Sci. — 2005. — Vol. 83, № 1. — P. 136–148.
9. Dutt S.S., Gao A.C. Molecular mechanisms of castration-resistant prostate cancer progression // Fut. Oncol. — 2009. — Vol. 5. — P. 1403–1413.
10. Gonzalez-Angulo A.M., Morales-Vasquez F., Hortobagyi G.N. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer // Adv. Exp. Med. Boil. — 2007. — Vol. 608. — P. 1–22.
11. High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence-free survival in prostate: cancer patients treated with radical prostatectomy / R. Li [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. — 2004. — Vol. 28. — P. 928–934.
12. Imaging local estrogen production in single living cells with recombinant fluorescent indicators / F. Picazo [et al.] // Biosens. Bioelectron. — 2010. — Vol. 26. — P. 2147–2153.
13. Intracrinology of estrogens and androgens in breast carcinoma / H. Sasano [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Boil. — 2008. — Vol. 108. — P. 181–185.
14. Rastelli F., Crispino S. Factors predictive of response to hormone therapy in breast cancer // Tumori. — 2008. — Vol. 94. — P. 370–383.
15. Systematic structure-function analysis of androgen receptor Leu701 mutants explains the properties of the prostate cancer mutant L701H / D.J. Wijnngaart [et al.] // J. Biol. Chem. — 2010. — Vol. 285, № 7. — P. 5097–5105.
16. Systems cell biology based on high-content screening / K.A. Giuliano [et al.] // Methods. Enzymol. — 2006. — Vol. 414. — P. 601–619.
17. Scher H.I., Sawyers C.L. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 8253–8261.
18. Taplin M.E. Androgen receptor: role and novel therapeutic prospects in prostate cancer // Expert Rev. Anticancer Ther. — 2008. — Vol. 8. — P. 1495–1508.
19. Trafficking of nuclear receptors in living cells / G.L. Hager [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 2000. — Vol. 74. — P. 249–254.
20. Vasaitis T.S., Bruno R.D., Njar V.C. CYP17 inhibitors for prostate cancer therapy // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 2011. — Vol. 125, № 1–2. — P. 23–31.
21. Visualizing the action of steroid hormone receptors in living cells / A. Griekspoor [et al.] // Nucl. Recap. Signal. — 2007. — Vol. 5. — P. e003.

Сведения об авторах

Хвостова Екатерина Петровна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза Федерального государственного бюджетного учреждения «НИИ Молекулярной биологии и биофизики СО РАМН», инженер Научно-исследовательской части Новосибирского национального исследовательского университета (ул. Академика Тимакова 2, Новосибирск, 630117, Россия ivanovakatysha@mail.ru)

Пустыльник Владимир Олегович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов канцерогенеза Федерального государственного бюджетного учреждения «НИИ Молекулярной биологии и биофизики СО РАМН», старший преподаватель кафедры фундаментальной медицины медицинского факультета Новосибирского национального исследовательского государственного университета (ул. Академика Тимакова 2, Новосибирск, 630117, Россия)

Корбут Антон Иванович – студент 5 курса медицинского факультета Новосибирского национального исследовательского университета

Отпущенников Алексей Александрович – врач урологического отделения Центральной клинической больницы СО РАН (ул. Пирогова 25, Новосибирск, 630090, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза Федерального государственного бюджетного учреждения «НИИ Молекулярной биологии и биофизики СО РАМН», профессор кафедры клинической биохимии медицинского факультета Новосибирского национального исследовательского государственного университета, (ул. Академика Тимакова 2, Новосибирск, 630117, Россия)

Крылова Ирина Николаевна – научный сотрудник Научно-исследовательской части Новосибирского национального исследовательского государственного университета (ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия)

Е.А. Целюба, Т.Е. Белокриницкая

СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ, ИММУНОГЛОБУЛИНЫ И АНТИГЕНЫ ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ HLA I КЛАССА У ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, Чита

Изучены субпопуляции лимфоцитов, уровни иммуноглобулинов и HLA-антигены I класса (A, B) у 90 пациенток с эндометриозом. Наибольшее снижение численности лимфоцитов с маркерами CD3+, CD4+ и величины иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), повышение концентраций иммуноглобулинов A, M, G выявлено у пациенток с длительностью клинически манифестных проявлений эндометриоза до 3 лет. Эндометриоз ассоциировался с HLA-антигенами A28, B5, B16, B37, B41. HLA-антигены A32, B44, B61 обнаружены только у пациенток с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, субпопуляции лимфоцитов, иммуноглобулины, антигены HLA

LYMPHOCYTE SUBSETS, IMMUNOGLOBULINS AND HUMAN LEUCOCYTE ANTIGENS OF 1-ST CLASS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS

Е.А. Celuba, Т.Е. Belokrinitskaya

Chita State Medical Academy, Chita

We examined lymphocyte subsets, levels of A, M, G immunoglobulins and Human leucocyte antigens of I-st class (A, B) in 90 patients with endometriosis. The most significant decrease of CD3+, CD4+ lymphocytes number, immunoregulatory index (CD4+/CD8+), increase of levels of immunoglobulins A, G, M was determined in patients with endometriosis at the length of disease up to 3 years. Endometriosis was associated with A28, B5, B16, B37, B41 Human leucocyte antigens. HLA-antigens A32, B44, B61 were found in endometriosis women only.

Key words: endometriosis, lymphocyte subsets, immunoglobulins, Human leucocyte antigens

Эндометриоз на протяжении многих лет остается чрезвычайно значимой научной и клинической проблемой, к основным дискуссионным вопросам которой относятся генетические и иммунологические аспекты заболевания [1, 9].

Несмотря на совершенствование методов лечения, частота встречаемости эндометриоза продолжает увеличиваться и в настоящее время достигает от 7 до 50 %, являясь в 35–65 % основным фактором бесплодия [1, 2, 4], что связано как с расширением диагностических возможностей, так и ростом числа хирургических вмешательств, социально обусловленных стрессовых ситуаций, ухудшением экологической обстановки [7, 8].

В фокусе современных представлений наибольшее значение в патогенезе эндометриоза придают нарушениям иммунологического статуса и гормональной регуляции, а также генетическим факторам, рассматривающим связь развития заболевания с различными маркерами (иммунологическими, цитологическими, генетическими и др.) [2, 3, 6].

В последнее десятилетие появились сведения о возможной связи эндометриоза с отдельными иммунологическими, цитологическими и генетическими маркерами [5, 6, 7, 9]. Большое внимание уделяется поиску конкретных генов, ответственных за развитие эндометриоза.

Цель исследования: оценить показатели клеточного и гуморального иммунитета периферической крови пациенток с эндометриозом в зависимости от возраста и длительности мани-

фестного течения заболевания и распределение HLA-антигенов I класса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 90 пациенток с генитальным эндометриозом в возрасте от 18 до 55 лет, отобранных сплошным методом. Контрольную группу составили 100 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту с представительницами основной группы.

Диагноз эндометриоза был выставлен на основании данных бимануального и ультразвукового исследований (в различные фазы менструального цикла), лапароскопии, гистероскопии, метросальпингографии и характерных жалоб. Получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой при включении в одну из групп.

Кровь для иммунологического исследования у всех пациенток забирали в утренние часы из периферической вены на 5–7 день менструального цикла.

Для исследования субпопуляции лимфоцитов использовали метод непрямой поверхностной иммунофлуоресценции. Иммуноглобулины классов A, M, G определяли методом радиальной иммунодиффузии (Mancini, 1968). Распределение антигенов системы HLA I (A, B) класса проводили с помощью лимфоцитотоксического теста и панели № 47 антилейкоцитарных HLA-гистотипирующих сывороток (АО «Гисанс», С.-Петербург). Определялся критерий относительного риска — RR

(Woollt B., 1955) — риск развития заболевания у носителей антигена по сравнению с индивидами, не несущими данный антиген:

$$RR = F_n(1 - F_k) / F_k(1 - F_n),$$

где RR — суммарная степень риска предрасположенности к заболеванию; F_n — частота встречаемости антигена у больных данным заболеванием; F_k — частота встречаемости антигена в популяции.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для связанных и несвязанных между собой наблюдений и вычислен показатель достоверности различий (P) в программе Microsoft Excel 2000.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании показателей клеточного и гуморального иммунитета на 5–7 день менструального цикла установлено, что у больных эндометриозом, по сравнению со здоровыми женщинами, в периферической крови понижено содержание клеток с маркерами CD3+ (с $65,70 \pm 1,40$ % до $45,79 \pm 0,91$ %, $p < 0,001$), CD4+ (с $39,70 \pm 1,60$ % до $31,96 \pm 0,73$ %, $p < 0,05$) и увеличено число клеток, экспрессирующих маркеры CD8+ (с $23,6 \pm 1,80$ % до $29,24 \pm 0,54$ %, $p < 0,001$), CD16+ (с $12,60 \pm 0,90$ % до $15,22 \pm 0,60$ %, $p < 0,05$), тогда как количество

лейкоцитов, общее число лимфоцитов и число клеток, несущих маркер CD22+, не отличалось от показателей в группе здоровых женщин (рис. 1). Об угнетении хелперной активности Т-лимфоцитов свидетельствовало снижение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+) с $1,68 \pm 0,05$ до $1,11 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Кроме того, у больных эндометриозом по сравнению с показателями здоровых женщин отмечено повышение концентраций IgG ($12,62 \pm 0,87$ г/л и $10,44 \pm 0,34$ г/л соответственно, $p < 0,05$), IgA ($2,60 \pm 0,26$ г/л и $1,28 \pm 0,04$ г/л соответственно, $p < 0,001$), IgM ($1,20 \pm 0,07$ и $0,89 \pm 0,04$ г/л соответственно, $p < 0,05$) (рис. 2). Представленные данные являются проявлением дефицита клеточного и напряжении гуморального иммунитета у женщин с эндометриозом (рис. 1, 2).

Наши наблюдения показали, что существенных сдвигов в уровне клеточного и гуморального иммунитета у больных эндометриозом различного возраста нет. При этом в иммунограммах больных женщин обеих групп, по сравнению со здоровыми, отмечено снижение относительного числа клеток с маркерами CD3+ (с $65,70 \pm 1,40$ % до $44,18 \pm 1,19$ %, $p < 0,001$), CD4+ (с $39,7 \pm 1,60$ % до $32,52 \pm 1,60$ %, $p < 0,05$), увеличение количества CD8+-презентирующих клеток (с $23,60 \pm 1,80$ % до $29,86 \pm 0,62$ %, $p < 0,05$), и повышение концентрации IgA (с $1,28 \pm 0,04$ до $2,66 \pm 0,49$ г/л, $p < 0,05$), IgM (с

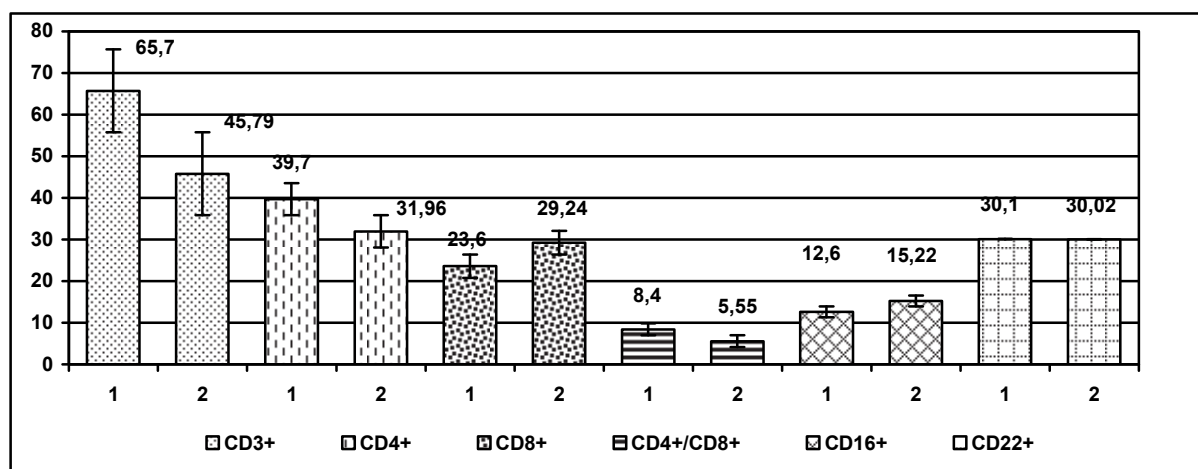


Рис. 1. Содержание субпопуляций лимфоцитов у пациенток с эндометриозом (%). 1 — показатели здоровых женщин; 2 — показатели пациенток с эндометриозом.

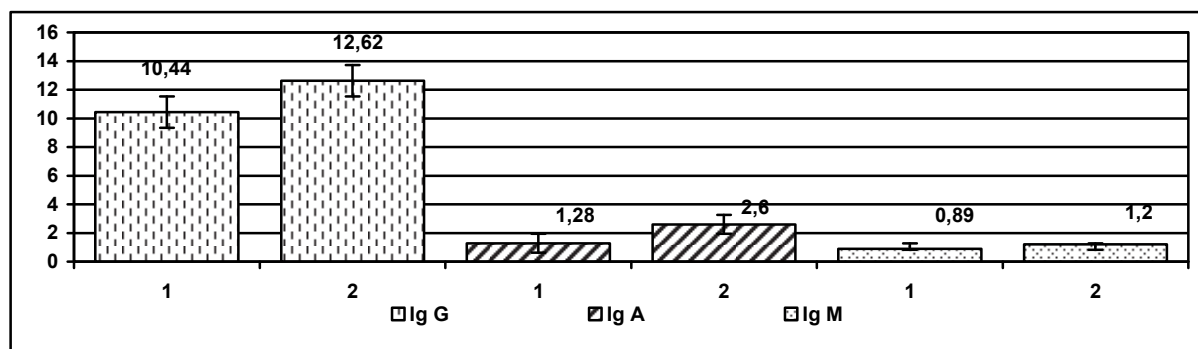


Рис. 2. Концентрации иммуноглобулинов в группах обследованных (г/л). 1 — показатели здоровых женщин; 2 — показатели пациенток с эндометриозом.

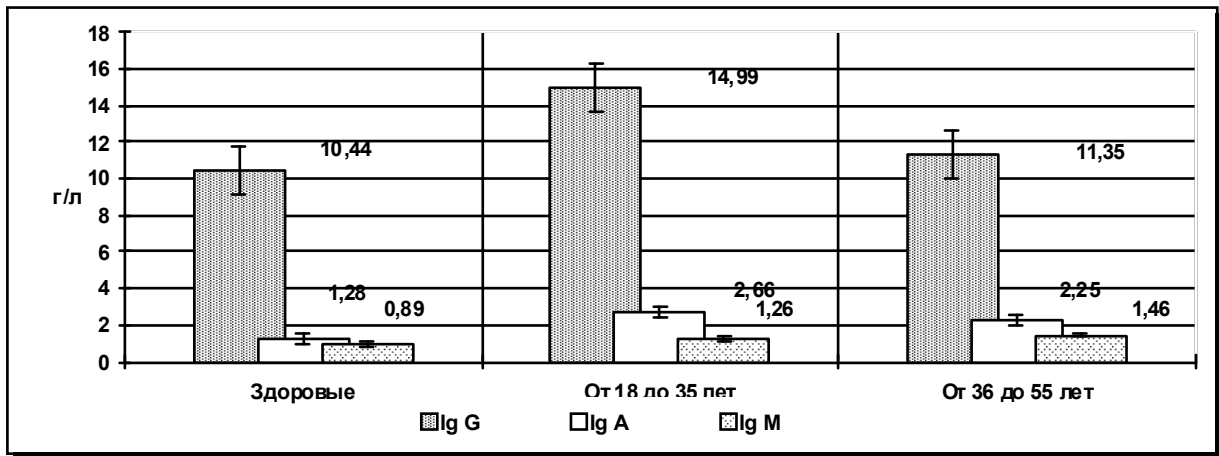


Рис. 3. Уровни иммуноглобулинов периферической крови у больных эндометриозом различного возраста (г/л).

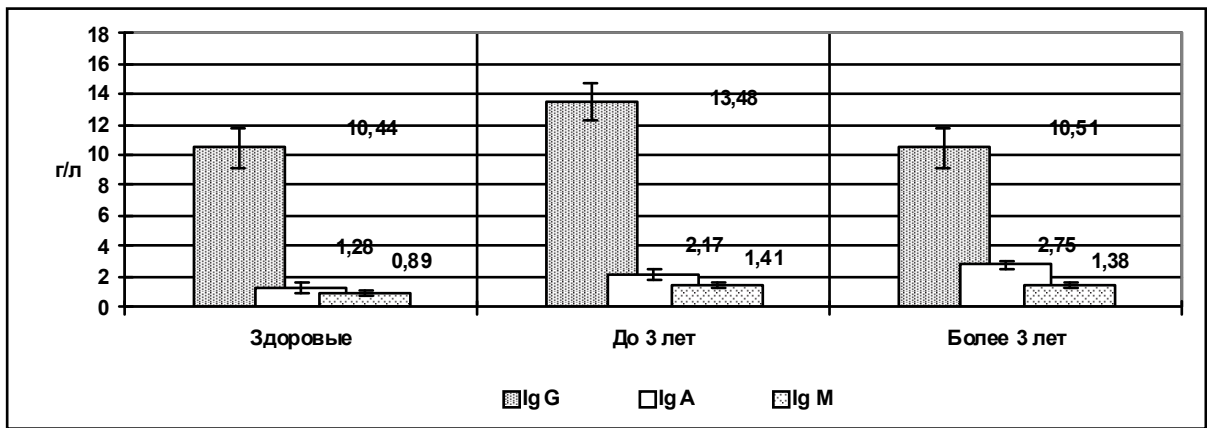


Рис. 4. Уровни иммуноглобулинов периферической крови у больных эндометриозом с различной длительностью заболевания (г/л).

0,89 ± 0,04 до 1,46 ± 0,17 г/л, $p < 0,05$). В возрастной группе от 18 до 35 лет, наряду с перечисленными сдвигами, также отмечалось повышение уровня IgG (с 10,44 ± 0,34 до 14,99 ± 1,88 г/л, $p < 0,05$) (рис. 3). Иммунорегуляторный индекс был снижен в одинаковой степени и не зависел от возраста больных (с 1,68 ± 0,05 до 1,10 ± 0,04, $p < 0,05$). Иммунограммы женщин разных возрастных групп в сравниваемых клинических группах не имели статистически значимых отличий и в целом не выходили за пределы средних значений у здоровых лиц, обследованных в той же лаборатории.

Оказалось, что независимо от срока заболевания число лейкоцитов и лимфоцитов у больных женщин соответствует норме. При длительности заболевания до 3 лет и более была снижена численность субпопуляций лимфоцитов с маркерами CD3+ (с 65,70 ± 1,40 % до 46,69 ± 1,13 %, $p < 0,001$), CD4+ (с 39,70 ± 1,60 % до 31,65 ± 1,01 %, $p < 0,05$) и увеличено количество клеток, презентующих рецепторы CD8+ (с 23,60 ± 1,80 % до 29,30 ± 0,72 %, $p < 0,05$), тогда как иммунорегуляторный индекс (CD4+ / CD8+) был снижен (с 1,68 ± 0,05 до 1,09 ± 0,04, $p < 0,05$). Выявлялись различия в содержании иммуноглобулинов, по сравнению со здоровыми женщинами, в обеих исследуемых группах. Так, при длительности за-

болевания до 3 лет установлено повышение уровня IgA (с 1,28 ± 0,04 до 2,75 ± 0,26 г/л, $p < 0,05$), IgG (с 10,44 ± 0,34 до 13,48 ± 1,14 г/л, $p < 0,05$), IgM (с 0,89 ± 0,04 до 1,41 ± 0,15 г/л, $p < 0,05$), тогда как в группе с длительностью заболевания более 3 лет — увеличение концентрации IgG не отмечалось (рис. 4). Последний факт свидетельствует о том, что при длительном течении патологического процесса появляются признаки депрессии гуморального иммунитета.

Мы провели гистотипирование антигенов HLA I (A, B) класса у 70 здоровых женщин и у 40 пациенток с эндометриозом с расчетом степени относительного риска заболевания (RR) по формуле В. Woolf (1955). У всех обследуемых пациенток с эндометриозом чаще, чем у здоровых женщин встречались антигены сублокуса A: A28 (степень риска 5,69); сублокуса B: B5 (степень риска 2,14), B16 (степень риска 5,09), B37 (степень риска 11,0), B41 (степень риска 5,21). Антигены системы HLA A32, B44, B61 встречались только у женщин, больных эндометриозом.

Ввиду малой численности обследуемых групп проведенные нами исследования позволяют лишь предположить о наличии определенной зависимости в возникновении заболевания от наличия тех или иных антигенов системы HLA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндометриоз сопровождается нарушением иммунного надзора за постоянством структурно-функционального гомеостаза органов и тканей. Нарушение иммунологической реактивности может быть обусловлено генетической детерминированностью, способствующей возникновению этого многофакторного заболевания. Опираясь на полученные нами данные и сведения литературы, можно заключить, что это заболевание является генетически детерминированным, а увеличение частоты не одного, а ряда антигенов системы HLA, по-видимому, является результатом полигенности заболевания и отражает неоднородность путей реализации патологического процесса, в том числе, и по линии нарушения иммунной реактивности. При этом возраст больных свыше 35 лет, продолжительность заболевания более 3 лет являются отягощающими факторами, способствующими более глубокому угнетению иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы : руководство для врачей. — Медицина, 2006. — 416 с.
2. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) / И.С. Сидорова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2002. — № 3. — С. 32—38.

Сведения об авторах

Целюба Елена Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС Читинской государственной медицинской академии (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, E-mail: celuba@mail.ru, Тел.: (3022) 313642)

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС Читинской государственной медицинской академии (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, E-mail: tanbell@rambler.ru, Тел.: (3022) 313642)

3. Роль иммунных механизмов в развитии эндометриозных очагов различной локализации / Ю.С. Анциферова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2005. — Т. 7, № 2—3. — С. 180—181.
4. Современные проблемы наружного генитального эндометриоза / А.И. Ищенко [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 67—73.
5. Association of HLA class 1 and class 2 alleles with susceptibility to endometriosis / Kitawari J. [et al.] // Hum Immunol. — 2002. — № 63, Vol. 11. — P. 1033—1038.
6. Bischoff F., Simpson J.L. Genetic basis of endometriosis // Ann. NY Acad. Sci. — 2004. — № 1034. — P. 284—299.
7. Cramer D.W., Missmer S.A. The epidemiology of endometriosis // Ann. NY Acad. Sci. — 2002. — № 955. — P. 11—22.
7. Studies on the human leukocyte antigen class 1 antigens in Japanese patient with macroscopically diagnosed endometriosis / K. Ishii [et al.] // Gynecol Obstet Inv. — 2002. — № 54, Vol. 3. — P. 150—153.
8. Update on endometriosis / L. Hummelshoj [et al.] // Womens Health. — 2006. — № 2, Vol. 10. — P. 53—56.
9. Wang X., Lin Q., Guo S. Study on polymorphism of human leukocyte antigen I in patients with endometriosis // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2001. — Mar., Vol. 36. — Iss. 3. — P. 150—152.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616.42

Е.В. Зубкова¹, В.В. Дворниченко^{1, 2, 3}

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕХОДЖСКИНСКИХ ЛИМФОМ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ ГБУЗ областной онкологический диспансер (Иркутск)² ГБОУ ВПО ИГМУ (Иркутск)³ ГБОУ ДПО ИГМАПО (Иркутск)

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации и данных Ракового регистра Иркутской области с 2000 по 2011 гг. включительно с целью изучения эпидемиологических показателей для неходжкинских лимфом (НХЛ). Выявлено, что заболеваемость НХЛ за последние 11 лет в Иркутской области выросла в 5,5 раз, в г. Иркутске — в 11,5 раз. Смертность от НХЛ увеличилась в области в 5,5 раз, в областном центре — в 6,5 раз. Вырос также и удельный вес НХЛ среди всех злокачественных новообразований. Риск заболеть после 60 лет в 5 раз выше, чем в двадцатилетнем возрасте. Мужчины болеют в 1,35 раз чаще женщин. Число больных с запущенными формами НХЛ с 2000 по 2011 гг. выросло вдвое. Определены наиболее неблагоприятные районы Иркутской области по заболеваемости НХЛ.

Ключевые слова: неходжкинские лимфомы, эпидемиология, заболеваемость, смертность

EPIDEMIOLOGY OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS IN IRKUTSK REGION

E.V. Zubkova¹, V.V. Dvornichenko^{1, 2, 3}¹ Irkutsk region oncology centre, Irkutsk² Irkutsk State Medical University, Irkutsk³ Irkutsk State Academia of Continuing Medical Education, Irkutsk

The morbidity of non-Hodgkin's lymphomas in last 11 years in Irkutsk region was increased in 5,5 times, in Irkutsk in 11,5 times. The mortality of NHL was increased in Irkutsk region in 5,5 times, in the region centre in 6,5 times. The risk to fall ill with NHL in 60 years are higher than in 20 years in 5 times. Men are ill more than women in 1,35 times. Number of patients with advanced stage of NHL was increased in 2 times.

Key words: non-Hodgkin's lymphomas, epidemiology, morbidity, mortality

ВВЕДЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) — гетерогенная группа злокачественных лимфопролиферативных новообразований, различающихся по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу [1]. Этиология НХЛ до сих пор до конца неизвестна. Наиболее обсуждаемой в литературе является вирусная теория возникновения НХЛ (Т-лимфотропный вирус человека типа 1, вызывает Т-клеточный лейкоз/лимфому у взрослых; Т-лимфотропный вирус человека типа 2 — Т-клеточные лимфомы; вирус Эпштейн-Барр — эндемическую форму лимфомы Беркитта, В-клеточные лимфомы на фоне иммунодефицита, Т-клеточные лимфомы кожи, Т- и НК-клеточные лимфомы носа). Некоторые авторы обсуждают роль вируса иммунодефицита человека и вируса гепатита С в патогенезе НХЛ высокой степени злокачественности [2]. Этиологическое значение человеческого вируса герпеса 6-го типа продолжает изучаться. В 60 % MALT-лимфом их развитию предшествовало наличие хронического гастрита, ассоциированного с *H. pylori* [10]. Интересно, что

в развитых странах уровень сельского населения среди пациентов с НХЛ преобладает над таковым из урбанизированных районов [10]. Это объясняется использованием в сельском хозяйстве большого количества пестицидов, гербицидов, инсектицидов и фунгицидов [10, 13]. Кроме того, некоторые авторы отмечают увеличение частоты НХЛ в регионах с развитой нефтехимической и деревообрабатывающей промышленностью [5]. Из прочих факторов риска можно отметить наследственные и приобретенные иммунодефицитные состояния (в том числе ВИЧ-инфекция, трансплантация внутренних органов, хронические аутоиммунные заболевания, прием глюкокортикостероидов и некоторых химиотерапевтических агентов), особенно в связи с инфицированием вирусом Эпштейн-Барр [8, 10]. Риск развития НХЛ после терапии лимфомы Ходжкина в 20 раз выше, чем в популяции [12]. Такие средовые факторы, как ионизирующее, ультрафиолетовое, электромагнитное излучение, компоненты питания не играют значимой роли в развитии НХЛ [2].

В последние десятилетия отмечается неуклонная тенденция к росту заболеваемости НХЛ, особенно в развитых странах [1]. По данным аме-

риканского National Cancer Institute (NCI), с 1973 по 1992 гг. уровень НХЛ вырос на 75 %, составляя 8,5 и 15,1 : 100 000 населения соответственно [7]. Заболеваемость увеличивается на 3–4 % в год. Максимальный уровень заболевших (25 : 100 000 населения) выявили в Сан-Франциско в популяции белого мужского населения, инфицированного вирусом иммунодефицита человека. Однако рост заболеваемости НХЛ во всем мире не может быть объяснен только высокой частотой распространения ВИЧ. Так, согласно European Network of Cancer Registries, в 1995 году наиболее высокие показатели заболеваемости регистрировали во Франции, Италии и Швейцарии (13,5–14 : 100 000 среди мужчин и 8,1–10,1 : 100 000 среди женщин), а также Финляндии и Норвегии (7,1–7,8 для мужского населения и 10,1–10,5 : 100 000 — для женского) [9]. Таким образом, мужчины болеют в 1,8 раз чаще, чем женщины [11].

В России неходжкинские лимфомы составляют 2,8 % от всех злокачественных опухолей. Заболеваемость для мужчин равна 7,1 : 100 000 населения, а для женщин — 5,6 : 100 000 населения [3, 4]. Риск заболеть увеличивается с возрастом и после 75 лет превышает таковой в возрасте 20 лет практически в 10 раз [1]. Смертность от НХЛ также растет (по данным американских исследователей приблизительно на 2 % в год), и в России составляет 2,3 % от общей онкологической смертности [3, 4, 6, 7].

В Иркутской области до настоящего момента не проводился анализ эпидемиологических показателей для неходжкинских лимфом, что и послужило предпосылкой к началу данного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе ГБУЗ областной онкологической диспансер г. Иркутска. Проводился ретроспективный анализ медицинской документации и данных Ракового регистра Иркутской области с 2000 по 2011 гг. включительно. Исследованием учитывались все больные неходжкинскими лимфомами старше 15 лет, зарегистрированные на территории Иркутской области.

В настоящее исследование не включены пациенты с ВИЧ-ассоциированными неходжкинскими лимфомами. Это связано, прежде всего, с тем, что лица, инфицированные ВИЧ, обращающиеся

в онкологический диспансер с различного рода лимфаденопатиями, чаще всего не заканчивают обследование. Вероятно, это обусловлено особенностями их социального поведения в силу того, что большая часть из них страдает наркоманией. Поэтому адекватно оценить эпидемиологические показатели у этой категории пациентов в настоящее время не представляется возможным.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период с 2000 по 2011 гг. в Иркутской области зарегистрировано 1525 новых случаев возникновения неходжкинских лимфом. Из них 705 (46,2 %) — мужчины и 820 (53,8 %) — женщины. Средний возраст пациентов — $53,5 \pm 14,3$ года. Учитывая, что возраст старше 60 лет для пациентов с НХЛ является одним из факторов неблагоприятного прогноза, нами отмечено, что среди жителей Иркутской области на седьмом десятке заболевают 40,2 % мужчин и 59,8 % женщин. В городе Иркутске прослеживается та же тенденция: мужчины заболевают после 60 лет в 46,4 % случаев, а женщины — в 55,3 %.

Средняя частота встречаемости НХЛ в разных возрастных категориях отражена на рисунке 1.

Анализируя графики (рис. 1), можно отметить, что среди мужчин число заболевших с возрастом увеличивается постепенно, и только в 50–55 лет скачкообразно возрастает. Тогда как для женщин имеется 4 пика максимального количества больных: в 15–25, 45–55, 65–70 лет, а также риск заболеть НХЛ увеличивается у женщин, доживших до 85 лет. В целом риск заболеть после 60 лет в 5 раз выше, чем в двадцатилетнем возрасте.

Заболеваемость неходжкинскими лимфомами, в 2000 г. составлявшая в Иркутской области 0,98 : 100 000 населения, выросла в 5,5 раз и к 2009 году уже составила 5,38 : 100 000. Для г. Иркутска эти показатели равны соответственно 0,8 и 9,18 : 100 000, т.е. отмечен рост заболеваемости в 11,5 раз. Такая динамика этого показателя, несомненно, связана как с общей тенденцией роста заболеваемости НХЛ во всем мире, более качественной диагностикой, так и с улучшением работы Ракового регистра. В настоящее время в Иркутской области складывается впечатление о начале формирования плато заболеваемости НХЛ, поскольку ее показатель в 2010 году составил

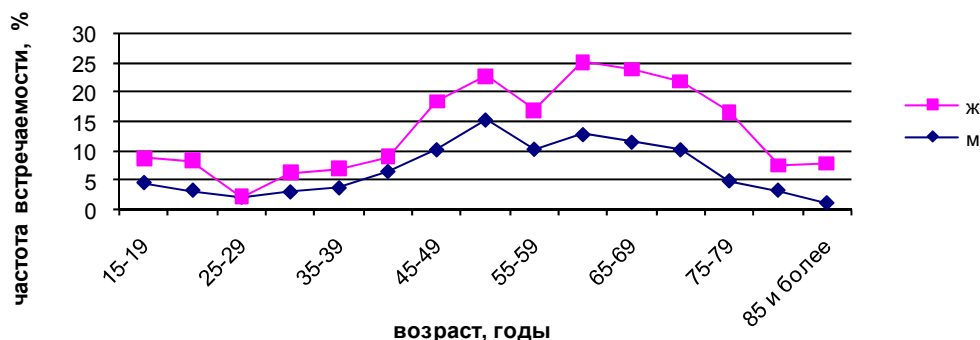


Рис. 1. Частота встречаемости НХЛ в разных возрастных категориях.

5,2 : 100 000, а в 2011 — 4,81 : 100 000 населения. В г. Иркутске заболеваемость снизилась относительно 2009 г. и находилась на отметке 5,32 : 100 000 в 2010 и 6,95 : 100 000 в 2011 году. Интересна динамика заболеваемости НХЛ относительно пола. В 2000 г. мужчины заболевали с частотой 2,75 : 100 000, женщины — 2 : 100 000. В 2010 г. этот же показатель составил 5,7 : 100 000 для мужского населения и 4,4 : 100 000 — для женского. Таким образом, мужчины страдают НХЛ в 1,35 раза чаще женщин. Вырос также удельный вес неходжкинских лимфом среди всех злокачественных новообразований с 0,9 % в 2000 г. до 1,64 % в 2011 г. Однако все эти показатели ниже общероссийских.

Немаловажным фактором прогноза является стадия заболевания. В 2000 г. соотношение I—II стадии к III—IV на момент постановки диагноза было равно 1,3 : 1. Это было верно как для всей области, так и для г. Иркутска. В 2011 г. в Иркутске это соотношение составило 1,1 : 1, тогда как в области частота встречаемости локализованных форм опухолей снизилась относительно распространенных как 1 : 1,27. Процент запущенности в 2000 г. находился на отметке 13 для области и 18,4 для г. Иркутска. В 2011 г. запущенность составила 30 % по области и 32 % по г. Иркутску, т.е. количество пациентов с IV стадией заболевания за 11 лет выросло вдвое.

Нами была проанализирована заболеваемость неходжкинскими лимфомами по районам Иркутской области. Результаты этого анализа отражены в таблице 1. Как видно из таблицы, наиболее высокий уровень заболеваемости отмечен в Ольхонском, Жигаловском и Катангском районах, где он превышает областные значения в 1,6—2 раза. Также

этот показатель высок в городах Усолье-Сибирском, Иркутске и Ангарске. Однако даже в этих промышленно развитых городах он практически в 1,3—1,5 раза ниже, чем в вышеуказанной сельской местности. Такие неблагоприятные в экологическом отношении города, как Братск, Саянск и Шелехов имеют средние по области показатели заболеваемости НХЛ.

Смертность от неходжкинских лимфом в г. Иркутске и Иркутской области в 2000 г. составляла 0,5 : 100 000 населения. В 2010 г. этот показатель достиг максимума для области и определялся на уровне 2,86 : 100 000. В г. Иркутске максимальный уровень смертности отмечался в 2009 г. и составил 4,8 : 100 000 населения, в 2010 г. наметилась тенденция к его снижению до 3,23 : 100 000, однако в 2011 г. показатель вернулся к отметке 4,2 : 100 000. Таким образом, за десять анализируемых лет смертность от НХЛ на территории Иркутской области выросла в 5,5 раз, а в г. Иркутске в 6,5 раз.

Удельный вес смертности от НХЛ относительно общей смертности ото всех злокачественных новообразований в период с 2000 по 2011 гг. по области вырос в 4,8 раз, а по городу — в 2 раза, превысив общероссийский уровень на 0,2 %.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость неходжкинскими лимфомами в Иркутской области за последние 10 лет выросла в 5,5 раз, в г. Иркутске — в 11,5 раз. Удельный вес НХЛ среди всех злокачественных новообразований увеличился с 0,9 до 1,64 %. В целом эти показатели ниже общероссийских.

2. Риск заболеть НХЛ после 60 лет в 5 раз выше, чем в двадцатилетнем возрасте.

Таблица 1

Заболеваемость НХЛ по регионам Иркутской области

Территория	Заболеваемость на 100 000 населения	Территория	Заболеваемость на 100 000 населения
Братск	4,8	Киренский	2,8
Саянск	4,9	Куйтунский	2,2
Усолье-Сибирское	7	Мамско-Чуйский	3,7
Черемхово	5	Нижеилимский	4,7
Иркутск	6,8	Нижеудинский	3,5
Ангарск	6,2	Ольхонский	9
Балаганский	4,7	Слюдянский	3,7
Бодайбинский	3,7	Тайшетский	4,4
Братский	3,7	Тулунский	4,8
Жигаловский	8	Усольский	4
Заларинский	4	Усть-Илимский	3,9
Зиминский	4,5	Усть-Кутский	3,8
Иркутский	2,5	Усть-Удинский	3,5
Казачинско-Ленский	2,1	Чунский	2,8
Катангский	6,7	Шелеховский	4,6
Качугский	4,4		

3. Мужчины болеют в 1,35 раз чаще, чем женщины, что соответствует литературным данным. При этом около 60 % женщин заболевают после 60 лет, для мужчин этот показатель колеблется от 40,2 % по области до 46,4 % по г. Иркутску.

4. Количество больных с запущенными формами НХЛ с 2000 по 2011 гг. выросло в два раза.

5. Наиболее неблагоприятными районами по НХЛ являются Ольхонский, Жигаловский и Катангский.

6. Смертность от НХЛ за исследуемый период в Иркутской области выросла в 5,5 раз, в г. Иркутске — в 6,5 раз. Удельный вес смертности от НХЛ относительно общей онкологической смертности вырос в 4,8 раз в области и в 2 раза в г. Иркутске, превышая таковой по России на 0,2 %.

7. В настоящее время в регионе невозможно адекватно оценить эпидемиологическую ситуацию по неходжкинским лимфомам, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая онкогематология: рук. для врачей / под ред. М.А. Волковой. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2007. — 1120 с.

2. Онкология: Серия «Зарубежные практические руководства по медицине» Пер. с англ. / под ред. Д. Касчиато. — М.: Практика, 2010. — № 12. — 1039 с.

3. Основные показатели состояния специализированной онкологической помощи населению

России в 1997 / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Л.В. Ременика. — М., 1998. — 164 с.

4. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1997 г. — М., 1999. — 281 с.

5. Chassagne-Clement C., Blay J.Y., Treilleux I. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent data // Bull. Cancer. — 1999. — Vol. 86. — P. 529 — 534.

6. Harris N.L. // Arch. Path. Lab. Med. — 1993. — Vol. 117. — P. 771.

7. Kosary C. L., Ries L.A.G., Miller B.A. SSER cancer statistics review, 1973 — 1992 // Bethesda: NIH Publication. — 1995. — № 96-2789. — P. 331.

8. Levine A.M., Shibata D., Sullivan H. // Cancer Res. — 1992. — Vol. 52. — P. 5482.

9. Menegoz F., Blak R.J., Arveux P. Cancer incidence and mortality in France in 1975 — 1995 // Eur. J. Cancer Prev. — 1997. — Vol. 6. — P. 442 — 466.

10. Reyes F. Les lymphomes malins non hodgkiniens // John Libbey Eurotext, Paris. — 2000. — P. 110.

11. Sébahoun G. Hématologie clinique et biologique // Arnette Groupe Liaisons. — 2000. — P. 541.

12. Tucker M., Goleman C., Cox R. // New Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 76.

13. Zahm S.H., Weisenburger D.D., Babbitt P.A. // Amer. J. Publ. Hlth. — 1990. — Vol. 1. — P. 990.

Сведения об авторах

Зубкова Екатерина Викторовна — врач отделения химиотерапии опухолей ГБУЗ областной онкологический диспансер г. Иркутска (664035 г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32. E-mail: evzubkova@yandex.ru. Тел.: 89086627208)

Дворниченко Виктория Владимировна — главный врач ГБУЗ областной онкологический диспансер г. Иркутска, д.м.н., профессор (664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32).

О.В. Кравцова, В.В. Долгих, В.П. Ильин, Л.Ф. Шолохов, Л.А. Гребенкина

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ШКОЛЬНИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ В г. ИРКУТСКЕ

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

В статье представлены данные о физическом и половом развитии школьниц г. Иркутска. Показано, что на формирование репродуктивного здоровья оказывает большое влияние соматическая патология.

Ключевые слова: девушки-подростки, половое и физическое развитие, соматические заболевания, репродуктивные нарушения

INTEGRATED ESTIMATION OF REPRODUCTIVE HEALTH IN SCHOOLGIRLS OF IRKUTSK

O.V. Kravtsova, V.V. Dolgikh, V.P. Ilyin, L.F. Sholohov, L.A. Grebenkina

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

We studied physical and sexual development of schoolgirls living in Irkutsk. It was shown that somatic pathology plays important role in reproductive health development.

Key words: schoolgirls, physical and sexual development, somatic disorders, reproductive health

Охрана здоровья подростков является в настоящее время одной из актуальных проблем медицины и общества в целом. Обусловлено это, в первую очередь, устойчивыми тенденциями роста заболеваемости именно этой возрастной категории граждан нашей страны [1]. Пубертат — транзитный период между детством и половой зрелостью, контролируется комплексом нейроэндокринных факторов, обеспечивающих ряд физических и психических изменений, приводящих к физической, психической и репродуктивной зрелости организма [4]. От того, насколько полноценно у девушки протекает и насколько благополучно завершается пубертат, во многом зависит окончательное становление репродуктивных функций, финальный рост и метаболический статус, фертильность и детородный прогноз взрослого человека [3]. Поэтому охрана здоровья подростков является одной из актуальных проблем медицины и общества в целом. Обусловлено это, в первую очередь, устойчивыми тенденциями роста заболеваемости этой возрастной категории. По данным НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко (Чичерин Л.П., 2001; Щегган О.П., 2006), практически каждый выпускник школы имеет 2–3 функциональных расстройства или хронических заболевания, при этом лишь 7–9 % детей оканчивают школу здоровыми. Согласно опубликованным данным в группе подростков, как в целом в Российской Федерации, так и в отдельных регионах имеет место сравнительно высокий показатель третьей группы здоровья (от 20,5 до 25 %). А это значит, что практически каждый четвертый-пятый подросток страдает каким-либо хроническим заболеванием. Кроме того, от 45 до 60 % подростков были отнесены ко второй группе здоровья в связи с наличием у них функциональных отклонений со стороны различных органов и систем [2]. В этой связи при

проведении клинико-эпидемиологических исследований важно изучать подростков не единой когортой, а по группам здоровья.

Все вышеперечисленное привело к пониманию целесообразности проведения настоящего исследования, подтвердило его актуальность в современных условиях, обозначило цель и определило задачи.

Целью нашего исследования явилось определение наиболее информативных показателей физического и полового развития, соматического здоровья, нейроэндокринной регуляции и системы ПОЛ — АОЗ с учетом группы здоровья у школьниц, проживающих в г. Иркутске.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом случайной выборки нами были обследованы 85 школьниц г. Иркутска 15–17 лет (средний возраст $15,7 \pm 0,12$ лет), родившихся и проживающих в г. Иркутске. После оценки состояния здоровья по единому протоколу были выделены 2 группы, из которых были исключены абсолютно здоровые девушки (3) и с хроническими заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации (1). Получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой при включении в одну из групп. Объективное обследование включало измерение параметров физического развития с вычислением антропометрических индексов и оценкой гармоничности физического развития, оценку степени развития вторичных половых признаков по Таннеру. Забор крови для гормональных и биохимических исследований осуществлялся натощак, с 8 до 9 часов утра, с 5-го по 9-й день менструального цикла. Гормональный статус оценивался по содержанию в крови гормонов (ПРА, ЛГ, ФСГ, ТЗсв., Т4св., ТТГ, кортизола, тестостерона) с

помощью радиоиммунологического и иммуноферментного методов. О метаболических изменениях судили по содержанию в сыворотке крови промежуточных и конечных продуктов ПОЛ — двойные связи (Дв.св.), кетодиены и сопряженные триены (КДиСТ), диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА), общей антиокислительной активности (АОА), и некоторых показателей ферментативного и неферментативного звеньев системы антиокислительной защиты организма (ретинола, альфа-токоферола, супероксиддесмутаза (СОД), глутатиона окисленного (GSSG) и восстановленного (GSH)). При этом использовали общепринятые спектрофотометрические и флуориметрические методы. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.1». Достоверность различий оценивали по статистикам Стьюдента и Фишера на 5% уровне значимости ($\alpha = 0,05$). Информативность отдельных показателей гормональной и метаболической систем выявляли методами корреляционного и многофакторного дискриминантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе исследования были сформированы две группы девушек: в 1 группу были включены 33 (38,8 %) девушки, имеющие функциональные отклонения в соматическом статусе, во 2 группу — 48 (56,4 %) девушек, имеющие хронические заболевания в стадии компенсации. Абсолютно здоровые (3–3,5 %) и девушки (1–1,1 %) с хроническими заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации в исследовании не участвовали. При оценке физического развития было установлено, что девушки 1-й группы были достоверно выше, чем их сверстницы 2-й группы (табл. 1). Проведенный анализ по категориям роста выявил, что средний рост имели половина девушек обеих групп (50,6 %), а высокорослость выявлена у 21 % девушек первой группы и у 6,3 % девушек второй группы, тогда как задержка роста зарегистрирована только у 8,3 % девушек 2 группы. Известно, что любые отклонения от оптимального массо-ростового соотношения, как в сторону дефицита, так и в сторону избытка массы тела и роста, неизбежно повышают риск нездоровья в целом. Проведенный анализ гармоничности физического развития показал, что в 1-й группе имели гармоничное развитие 63,6 % (против 50 % во 2-й группе), дисгармоничное 36,4 % (против 20,83 %), резко дисгармоничное 29,2 % только во 2-й группе.

Таблица 1
Антропометрические данные ($M \pm m$)

Показатели физического развития	г. Иркутск	1 группа II группа здоровья	2 группа III группа здоровья
Рост, см	1,64 $\pm$ 0,06	1,66 $\pm$ 0,06*	1,63 $\pm$ 0,07*
Вес, кг	54,18 $\pm$ 8,79	54,84 $\pm$ 8,53	53,52 $\pm$ 9,05
ИМТ, кг/м ²	20,1 $\pm$ 2,915	19,89 $\pm$ 2,89	20,11 $\pm$ 2,94

Примечание: * — $p < 0,05$ по Т-критерию.

Степень полового развития оценивалась по выраженности вторичных половых признаков и возрасту менархе. Возраст менархе составил $12,69 \pm 0,17$ у всех обследованных девушек, что соответствовало популяционной норме, и в группах обследованных школьниц достоверно не различался. Менструальная функция является интегрированным показателем состояния репродуктивной системы. При оценке характера менструальной функции нами было установлено, что у девушек второй группы достоверно чаще регистрировались нарушения менструальной функции, у 81,8 % девушек первой и у 65,68 % девушек второй групп становление менструального цикла не сопровождалось какими-либо нарушениями. Известно, что воздействие любых факторов на юный организм может привести к нарушениям становления менструального цикла, как к аменорее, так и к маточным кровотечениям. Частота расстройств менструальной функции по типу первичной дисменореи у девушек обеих групп достоверно не различалась и составила 15 % у девушек первой группы и 22,8 % — второй. Вместе с тем, мы выявили значимые различия между группами по нарушениям цикла с метроррагиями, которые достоверно чаще регистрировались во второй группе школьниц (18,2 % и 31,12 %) и только у школьниц второй группы регистрировались расстройства цикла по типу вторичной аменореи (3,2 %).

При сравнении концентраций гонадотропных гормонов гипофиза и пролактина в сыворотке крови девушек обеих групп статистически значимых изменений не выявлено, и средние показатели находились в пределах референтных значений. При определении концентраций кортизола установлено, что статистически значимо повышен уровень кортизола (в пределах референтных значений) у девушек первой группы, что, возможно, связано с начальными изменениями в гормональной системе (табл. 2).

Таблица 2
Концентрация кортизола крови ($M \pm m$)

Гормон	г. Иркутск	1 группа II группа здоровья	2 группа III группа здоровья
Кортизол	390,53 $\pm$ 114,8	417,8 $\pm$ 129,13*	363,27 $\pm$ 110,48*

Примечание: * — $p < 0,05$ по Т-критерию.

Тиреоидные гормоны ответственны за процесс становления репродуктивной системы у девочек-подростков. Расстройства менструального цикла часто являются осложнениями, вызванными нарушениями функции щитовидной железы. Эти нарушения нейроэндокринной регуляции наиболее деструктивны в подростковом периоде. В задачи нашего исследования входило оценить состояние щитовидной железы у обследуемых девушек. По данным ультразвукового сканирования щитовидной железы зоб чаще встречался у девушек 1-й группы (33 %), чем у их сверстниц 2-й группы (29,23 %). Отмечены достоверно значимые

различия по общему объему щитовидной железы и среднему уровню гормонов крови. В первой группе школьниц достоверно чаще регистрировалось увеличение объема щитовидной железы и повышение общего тироксина (в пределах референтных значений), что, по нашему мнению, является компенсаторной реакцией, тогда как во второй группе школьниц мы выявили повышение уровня ТТГ (в пределах референтных значений), что является показателем минимальной тиреоидной недостаточности (табл. 3).

Таблица 3
Концентрации тиреодных гормонов в сыворотке крови и объем щитовидной железы

Показатели	г. Иркутск	1 группа II группа здоровья	2 группа III группа здоровья
ТЗобщ.	2,08 ± 0,33	2,07 ± 0,29	2,09 ± 0,37
ТЗсв.	1,86 ± 0,74	1,85 ± 0,73	1,87 ± 0,74
Т4 общ.	117,16 ± 19,5	119,3 ± 21,57**	115,02 ± 17,03**
Т4 св.	16,72 ± 3,56	16,75 ± 4,12	15,79 ± 3,008
ТТГ	2,04 ± 0,48	1,93 ± 0,46*	2,156 ± 0,5*
Общий объем	9,71 ± 4,37	10,96 ± 5,21	8,94 ± 3,54 ***

Примечание: * – $p < 0,05$ по Т-критерию, ** – $p < 0,05$ по F-критерию.

При анализе частоты соматической патологии в исследуемых группах установлено, что у половины школьниц второй группы имелись хронические соматические заболевания — хронический тонзиллит (49 %), заболевания сердечно-сосудистой системы (50 %), заболевания желудочно-кишечного тракта (42,8 %), нарушения осанки (43 %), заболевания эндокринной системы (78,9 %), что было существенно чаще в сравнении с первой группой школьниц (заболевания сердечно-сосудистой системы — 36,3 %, желудочно-кишечного тракта — 12,9 %, эндокринной системы — 62,5 %, нарушения осанки — 25 % случаев) (все $p < 0,05$).

При анализе показателей процессов ПОЛ и АОЗ были выявлены следующие закономерности: интенсификация системы ПОЛ за счет повышения уровня ДК и напряжение системы АОЗ за счет усиления АОА и повышения уровня ретинола у девушек с хроническими заболеваниями в стадии ремиссии (2 группа); напряжение активности ПОЛ за счет повышения уровня МДА и усиление активности АОЗ за счет увеличения уровня GSSG у девушек с функциональными нарушениями в состоянии здоровья (1 группа) (табл. 4). При проведении корреляционного анализа выявлены отличия взаимосвязей между продуктами гормонально-метаболической системы в зависимости от группы здоровья. У девушек 1-й группы выявлены 4 межгормональные связи: ТЗ общ. с ФСГ (– 0,57); Т4св. с ПРЛ (0,35) и кортизолом (0,39); кортизола с СТГ (– 0,49); 7 гормонально-метаболических связей: ТЗсв. с ДК (– 0,44) и МДА (– 0,46); Т4 общ. с СОД (– 0,4); кортизола с МДА (0,53); ЛГ с α -токоферолом

(0,49) и АОА (0,41), кортизол с аскорбатом (– 0,4); 9 связей системы ПОЛ — АОЗ: Дв.св. с КДиСТ (0,86) и ДК (0,81), АОА с GSSG (– 0,47); СОД с МДА (– 0,48) и аскорбатом (– 0,45); GSSG с ретинолом (– 0,36); α -токоферол с аскорбатом (– 0,51) и GSSG (– 0,56); аскорбат с ретинолом (– 0,5). У девушек 2-й группы при анализе корреляционных связей выявлены следующие: 5 межгормональных связей: ТЗ общ. с кортизолом (0,47); Т4св. с ПРЛ (0,39) и тестостероном (0,4); ПРЛ с СТГ (0,38); ЛГ с ФСГ (0,43); 4 гормонально-метаболических связи: ТЗ общ. и α -токоферол (– 0,89); ТЗсв. с МДА (0,3); ТТГ с МДА (– 0,31); тестостерона с ретинолом (– 0,3); 10 связей в системе ПОЛ — АОЗ: Дв.св. с ДК (0,89) и КДиСТ (0,49); МДА с АОА (– 0,41), GSSG (0,39), ретинолом (0,32) и аскорбатом (– 0,36); АОА с ретинолом (0,32) и аскорбатом (– 0,36); GSSG с ретинолом (– 0,45), аскорбатом (0,38), α -токоферолом (– 0,36).

Таблица 4
Показатели системы свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты в сыворотке крови

Показатели ПОЛ – АОЗ	г. Иркутск	1 группа II группа здоровья	2 группа III группа здоровья
Дв.св.у.е.	1,78 ± 0,6	1,79 ± 0,63**	1,77 ± 0,56**
ДК, мкМ/л	0,89 ± 0,32	0,84 ± 0,19**	0,93 ± 0,44**
КДиСТ, у.е.	0,39 ± 0,3	0,41 ± 0,32	0,36 ± 0,27
МДА, мкМ/л	0,97 ± 0,44	1,06 ± 0,43*	0,89 ± 0,45*
АОА, у.е.	13,89 ± 5,59	13,34 ± 4,43**	14,45 ± 6,75**
COD, у.е.	1,87 ± 0,04	1,87 ± 0,04	1,86 ± 0,03
GSH, мМ/л	2,23 ± 0,28	2,25 ± 0,31	2,21 ± 0,24
GSSG, мМ/л	2,01 ± 0,26	2,07 ± 0,29	1,96 ± 0,23*
α -токоферол, мкМ/л	7,12 ± 1,93	7,19 ± 1,91	7,04 ± 1,95
Ретинол, мкМ/л	0,37 ± 0,12	0,35 ± 0,09**	0,39 ± 0,15**
Аскорбат, мкМ/л	50,23 ± 12,2	50,5 ± 12,25	49,93 ± 12,09

Примечание: * – $p < 0,05$ по Т-критерию, ** – $p < 0,05$ по F-критерию.

Таким образом, у девушек с хроническими заболеваниями (2 группа) — большее количество межгормональных и межметаболических корреляционных связей, причем большее количество связей между показателями системы ПОЛ, связи в системе АОЗ в основном за счет показателей неферментативного звена. У девушек с функциональными нарушениями (1 группа) большее количество гормонально-метаболических связей. В дальнейшем был проведен дискриминантный анализ, с помощью которого выявлены наиболее информативные изменения у девушек в разных группах здоровья. Так значимыми явились изменения гормонального гомеостаза, а также продуктов антиоксидантной защиты. При сравнении группы девушек с функциональными нарушениями с группой девушек с хроническими заболеваниями происходит уменьшение роли гормональной регуляции, происходит активация вторичных продуктов

свободнорадикального окисления с параллельной активацией ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты. При прогрессировании патологического процесса и переходе в хроническую стадию наибольшую значимость приобретают процессы свободнорадикального окисления как первого, так и второго уровней с вовлечением антиоксидантов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, репродуктивное здоровье школьников г. Иркутска характеризуется преобладанием второй и третьей групп здоровья (38,8 и 56,4 % соответственно), а девушек с первой и четвертой группами здоровья (абсолютно здоровых всего 3,5 % и с хроническими заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации — 1,1 %) существенно меньше. Гармоничное физическое развитие имеют 63,6 % школьников первой и 50 % — второй групп, дисгармоничное — 36,4 % (против — 20,83 %), резко дисгармоничное — 29,2 % только во 2-й группе. При анализе менструальной функции установлено, что для девушек второй группы характерны более тяжелые нарушения цикла по типу метроррагии и аменореи. При анализе гормонального статуса установлено, что для девушек первой группы характерно повышение уровня кортизола, как компенсаторной реакции на стресс и функциональные изменения со стороны щитовидной железы, тогда как для школьников второй группы характерны более существенные изменения со стороны тиреоидной системы, характеризующиеся как минимальная

тиреоидная дисфункция. В соматическом статусе для девушек второй группы характерно преобладание хронической соматической патологии, которая, несомненно, оказывает неблагоприятное влияние на здоровье девушек. При анализе показателей процессов ПОЛ — АОЗ установлено, что при прогрессировании патологического процесса наибольшую значимость приобретают процессы свободнорадикального окисления как первого, так и второго уровней с вовлечением антиоксидантов. И, по нашему мнению, для улучшения здоровья школьников г. Иркутска в программу реабилитации необходимо включать антиоксиданты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Сухарева Л.М. Особенности состояния здоровья современных школьников // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5, Приложение 1. — С. 14 — 20.
2. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2001. — № 6. — С. 42 — 52.
3. Современные тенденции динамики состояния здоровья подростков / А.Г. Ильин [и др.] // Гигиена и санитария. — 2000. — № 1. — С. 59 — 62.
4. Эпидемиологическое исследование особенностей прохождения стадий пубертата у детей и подростков Московского региона / И.И. Дедов [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 2. — С. 39 — 45.

Сведения об авторах

Кравцова О.В. — младший научный сотрудник лаборатории эндокринологии ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, г. Иркутск
Долгих Владимир Валентинович — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, Тимирязева, 16)
Ильин Владимир Петрович — д.б.н., проф., заведующий лабораторией системного анализа ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, Тимирязева, 16)
Шолохов Леонид Федорович — д.м.н., заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы СО РАМН (664003, г. Иркутск, Тимирязева, 16)
Гребенкина Людмила Анатольевна — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции. ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664003, г. Иркутск, Тимирязева, 16)

А.Б. Маланова ¹, Л.Б. Цыбикова ², О.Я. Лещенко ¹, Л.В. Сутурина ¹**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ ЗА ПЕРИОД 2003–2011 гг.**¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)² Республиканский клинический противотуберкулезный диспансер (Улан-Удэ)

Проанализированы статистические отчетные данные по распространенности и заболеваемости туберкулезом женских половых органов республиканского противотуберкулезного диспансера г. Улан-Удэ за период 2003–2011 гг. Сделан вывод, что истинные данные распространенности туберкулеза женских половых органов до сих пор остаются не изученными и не отражают реальное состояние проблемы.

Ключевые слова: туберкулез женских половых органов, распространенность, заболеваемость

THE EPIDEMIOLOGY OF GENITAL TUBERCULOSIS IN REPUBLIC OF BURYATIA DURING 2003–2011А.Б. Malanova ¹, L.B. Zibikova ², O.Y. Leshenko ¹, L.V. Suturina ¹¹ Scientific Centre of family health and human reproduction problems of Siberian brunch of RAMS, Irkutsk² Republic clinical tuberculosis health center, Ulan-Ude

We analyzed official statistical data of 2003–2011 concerning incidence and morbidity of genital tuberculosis in Ulan-Ude. We draw a conclusion that the getting data is not reflect the real problems and true data concerning these pathologies has not been studied yet.

Key words: genital tuberculosis, incidence, morbidity

Во всем мире ухудшение эпидемической обстановки в отношении туберкулеза за последние десятилетия вызвано социально-экономической нестабильностью, нарастанием миграционных процессов, увеличением числа больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ [5]. В странах Западной Европы заболеваемость населения туберкулезом составляет менее 20 на 100 000, а в России — 50 и более на 100 000 населения. 45–60 % случаев внегочного туберкулеза выявляется уже в деструктивной стадии, а мочеполовой туберкулез занимает ведущее место в структуре внегочных локализаций туберкулеза [5].

Эпидемиологические показатели по туберкулезу женских половых органов до 1999 г. в официальных статистических обзорах не отражались и входили в состав общих сведений по мочеполовому туберкулезу. Следует отметить, что в России исследования по эпидемиологии туберкулеза этой локализации в последние 10 лет не проводились.

За последнее время наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу отмечается в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах [7].

Актуальность современной диагностики туберкулеза женских половых органов определяется несоответствием объективного увеличения распространенности легочного туберкулеза и субъективной низкой распространенностью генитального туберкулеза, связанным со сложностью его выявления и результатами лечения. Также объективен факт увеличения распространенности трубноперитонеального бесплодия у женщин, причиной которого зачастую является генитальный туберкулез. Из-за отсутствия скрининговых диагностических тестов генитальный туберкулез

выявляют на поздних стадиях при необратимых анатомических изменениях половых органов.

МЕТОДОЛОГИЯ

Были проанализированы статистические отчетные данные республиканского противотуберкулезного диспансера г. Улан-Удэ за период 2003–2011 гг. Исследовали динамику заболеваемости и распространенности внегочными формами туберкулеза, а так же динамику заболеваемости и распространенности туберкулеза женских половых органов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в Российской Федерации преимущественно регистрируются случаи туберкулеза легких (90,4 %, 2010 г.) [7]. В то же время показатели выявления внегочного туберкулеза характеризуют не только общую эпидемиологическую ситуацию, но и отражают качественный уровень организации диагностики и диспансеризации больных туберкулезом. В целом, показатель регистрируемой в РФ заболеваемости внегочным туберкулезом, сравнительно невелик, имеет ограниченную достоверность, так как зависит от выявления в учреждениях здравоохранения субъекта РФ, что в свою очередь обусловлено наличием соответствующих знаний у специалистов общей лечебной сети (урологов, гинекологов, травматологов, дерматологов, окулистов и т.д.), а в противотуберкулезных учреждениях — квалификацией фтизиатров в области диагностики внегочного туберкулеза. На показатель заболеваемости внегочного туберкулеза существенно влияет действующая система диспансерного учета по одной (ведущей) локализации, каковой, как правило, и

является туберкулез органов дыхания. Таким образом, даже при генерализованном туберкулезе, *a priori* подразумевающим наличие внелегочного поражения, вторая (экстраторакальная) локализация туберкулезного процесса не регистрируется [6, 7].

По данным статистических отчетов за 2011 год доля внелегочного туберкулеза среди впервые выявленных больных туберкулезом в Республике Бурятия превышает этот показатель по РФ в 1,7 раза и по СФО — в 1,2 раза (рис. 1).

В 2011 г. в Республике Бурятия туберкулез женских половых органов занял второе место в структуре внелегочных форм туберкулеза.

Клиническая симптоматика туберкулеза женских половых органов в 80-х годах характеризовалась наличием малых форм и ограниченным характером поражения [1–4]. В последние годы диагностируются генерализованные формы туберкулеза женских половых органов с большими конгломератными образованиями в малом тазу. В 2009 г. с генерализованными формами туберкулеза органов малого таза выявлено 41 %, в 2010 г. — 33 %, в 2011 г. — 40 % женщин, у которых имелись кальцинаты в малом тазу при сохраненной активности процесса, что свидетельствует о большом сроке давности заболевания. В 2011 г. выявлено 33 % женщин с казеозной формой туберкулеза половых органов.

Структура впервые выявленного туберкулезного поражения женских половых органов представлена: туберкулезом придатков матки с незначительными анатомо-функциональными изменениями у 89 % пациенток в 2010 г., у 83 % — в 2011 г.; туберкулезом придатков матки со значительными анатомо-функциональными изменениями у 11 % в 2010 г., у 4 % в 2011 г.; туберкулезным эндометритом у 4 % в 2011 г., сочетанными формами туберкулеза (генерализованные) и туберкулезом придатков матки — 16 % в 2010 г., и 33 % в 2011 г.

Показатель клинического излечения генитального туберкулеза в Республике Бурятия составил 26 %. Показатель клинического излечения больных с внелегочными формами туберкулеза по РФ на уровне 15–20 %.

Официальные статистические данные свидетельствуют о том, что внелегочной туберкулез мало влияет на показатели общей заболеваемости [7]. Уменьшение практически всех показателей внелегочного туберкулеза по РФ за десятилетний период (абсолютное число впервые зарегистрированных больных, его заболеваемость и распространенность) (рис. 1–3) в настоящее время не может быть объяснено только улучшением эпидемиологической ситуации [7]. Помимо уже перечисленных факторов, таких, как недостаточная квалификация врачей общей лечебной сети и фтизиатров по вопросам внелегочных поражений, ведущая к недо выявлению больных, и порой, игнорированию самой проблемы, также неполноценная регистрация заболевания из-за особенностей действующей системы учета туберкулеза, а также высокий показатель распространенности 9,6 %, более чем в 4 раза превышающий показатель заболеваемости (2,6 %), на наш взгляд требует дальнейшего осмысления.

Для организации раннего и своевременного выявления больных туберкулезом женских половых органов необходимо восстановление взаимодействия фтизиогинекологов со специалистами общелечебного профиля. В группу риска по заболеванию туберкулезом половых органов должны входить пациентки с отягощенным фтизиатрическим и гинекологическим анамнезом, нарушениями менструального цикла и репродуктивной функции, рецидивами заболеваний половых органов, абдоминальными и тазовыми болями, наличием субфебрильной температуры. Особое внимание следует уделять девочкам и подросткам, предъявляющим жалобы на боли в брюшной полости неясной локализации, вздутие живота, появление патологических выделений из половых путей. Необходимо обращать внимание на начало менархе, наличие болей при менструации, обильных или скудных кровяных выделений, другие нарушения менструального цикла. Для повышения эффективности обнаружения МБТ при подозрении на туберкулез женских половых органов необходимо использование высокочувствительных питатель-

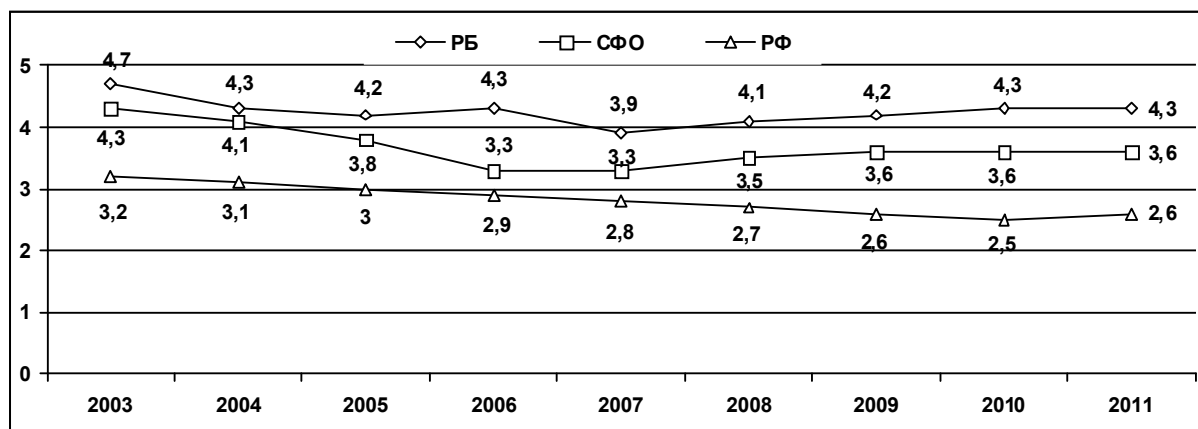


Рис. 1. Заболеваемость внелегочным туберкулезом в Российской Федерации, Сибирском Федеральном Округе и Республике Бурятия за 2003–2011 гг. (форма № 8).

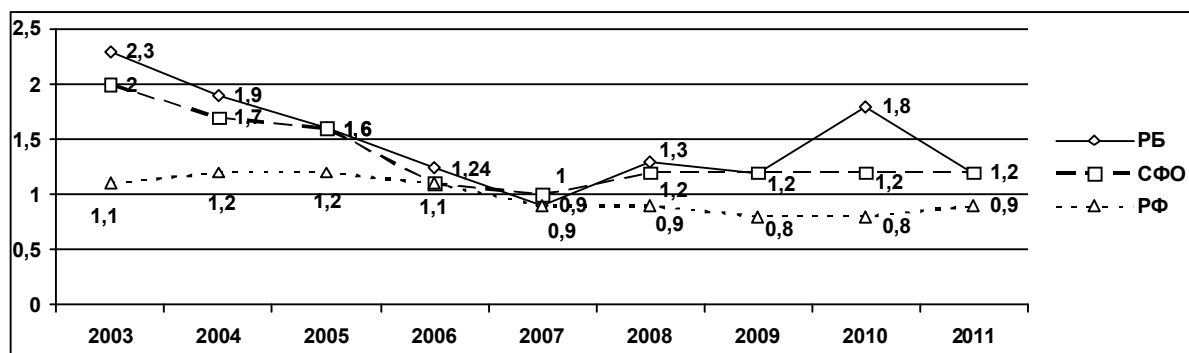


Рис. 2. Динамика показателей заболеваемости туберкулезом женских половых органов в 2003–2011 гг. в Республике Бурятия (на 100 тыс. населения).

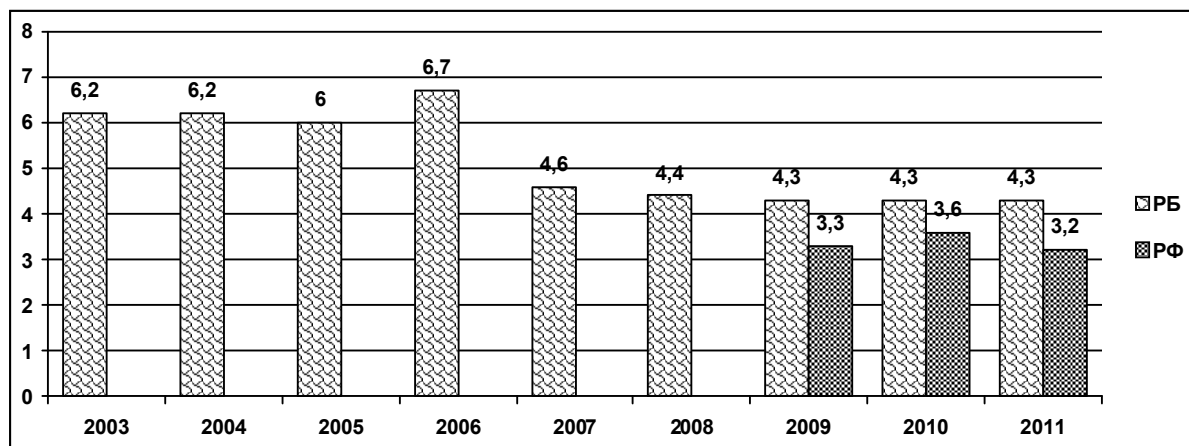


Рис. 3. Распространенность внегочного туберкулеза 2003–2011 гг. в Республике Бурятия (на 100 тыс. населения).

ных сред, применение молекулярно-биологических технологий (ПЦР), совершенствование методов забора диагностического материала. Обследование больных с подозрением на туберкулез женских половых органов можно успешно проводить в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абурул Е.И., Петреску В.Д. Туберкулез половых органов у женщин. — Бухарест: Мед. издательство, 1975. — 330 с.
2. Алимбекова О.А. Туберкулез гениталий у женщин в регионе с высоким распространением заболевания (эпидемиология, диагностика, клиника, лечение) : автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Алма-Ата, 1989. — 264 с.
3. Долгушина Л.М. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза жен-

ских половых органов : методические рекомендации. — М., 1987. — 16 с.

4. Жученко О.Г. Репродуктивное здоровье женщин, страдающих легочным и урогенитальным туберкулезом : автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2001. — 42 с.

5. Крайненко Е.В. Современные аспекты туберкулеза женских половых органов (эпидемиология, клиника, диагностика) : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 172 с.

6. Левашев Ю.Н., Мушкин А.Ю., Гришко А.Н. Внегочной туберкулез в России: официальная статистика и реальность // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2006. — № 4. — С. 4–6.

7. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. — М., 2011. — 280 с.

Сведения об авторах

Сутурина Лариса Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ Научный Центр Проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел./факс 83952207636)

Лещенко Ольга Ярославна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории социально значимых инфекций ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел., факс 83952207636)

Маланова Аюна Баировна — врач акушер-гинеколог ГБУЗ РКГБ г. Улан-Удэ (Улан-Удэ, пр. Победы, 6), аспирант ФГБУ Научный Центр Проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел. 89025655717, e-mail malanova@list.ru)

Цыбикова Людмила Борисовна — врач фтизиогинеколог ГБУЗ РКПТД (Улан-Удэ, ул. Батожабая, 10, тел. 89148459674)

Н.В. Попова, О.Я. Лещенко, Л.В. Сутурина

РЕЗУЛЬТАТЫ АКТИВНОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ПРИ ЖЕНСКОМ БЕСПЛОДИИ

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

Проанализированы статистические отчеты и амбулаторные карты женщин репродуктивного возраста с бесплодием за 2008–2011 гг. После внедрения активного мониторинга бесплодных пар выявление мочеполового туберкулеза у пациенток с бесплодием возросла от 0 до 18 %.

Ключевые слова: мочеполовой туберкулез женских половых органов, бесплодие, репродуктивное здоровье

SOME RESULTS OF ACTIVE DETECTION OF GENITAL TUBERCULOSIS IN INFERTILE WOMEN

N.V. Popova, O.Y. Leshchenko, I.V. Suturina

Scientific Center of family health and human reproduction problems Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk

The article presents the results of analysis of statistics and hospital records of women of reproductive age with infertility, who were examined in 2008–2011. It was shown that after the implication of active monitoring of infertile women tuberculosis prevalence in risk group increased from 0 to 18 %.

Key words: urogenital tuberculosis, infertility, reproductive health

В конце 70-х гг. количество бесплодных пар в мире составило 5 % (ВОЗ, 1977). Сегодня эта цифра равна 10–15 % по обращаемости и доходит до 18–20 %, а по некоторым данным до 30 % при активных полевых исследованиях. Углубленный анализ причин бесплодия в специализированных клиниках указывает на рост сочетаний нарушений менструально-овариального цикла и трубно-перитонеального фактора (до 85 %), степень выраженности которых определяется длительностью заболевания и особенностями предшествующего лечения [3].

По данным активного выявления, доля бесплодных женщин в Иркутской области составила $19,56 \pm 1,1$ %, не выявлено значимых различий между городскими ($18,94 \pm 1,3$ %) и сельскими ($21,17 \pm 0,74$ %) женщинами. Частота женщин с первичным бесплодием составила $32,5 \pm 0,7$ %, вторичным бесплодием — $67,5 \pm 0,7$ %. Официальные данные распространенности бесплодия по обращаемости (0,411 случая на 100 женщин репродуктивного возраста) и данные, полученные при активном выявлении ($19,56 \pm 1,1$ %) ($z = 4,31^*$; $\alpha = 0,05$), позволяют сделать вывод о том, что официальная статистика не отражает реальную распространенность женского бесплодия [1, 4].

В структуре женского бесплодия в браке преобладает вторичное бесплодие ($67,5 \pm 0,7$ %), первичное бесплодие выявлено у $32,5 \pm 0,7$ % женщин Иркутской области, что согласуется с данными ряда исследований, проведенных на территории Российской Федерации [1, 4]. Средний возраст женщин с бесплодием составил $29,52 \pm 5,96$ лет. Среди причин женского бесплодия по данным анкетирования отмечен маточный фактор у 18,7 %, трубный фактор — у 12,4 % [1, 4]. В соответствии с классификацией

МКБ-10 бесплодие трубного происхождения было диагностировано у 61,8 % женщин, непроходимость маточных труб выявлена у 50,7 % женщин с бесплодием [1, 4].

За последние 20 лет в РФ отмечается ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу, особенно в Сибирском федеральном округе. Иркутская область является территорией с наиболее высокими показателями распространенности, заболеваемости и смертности от туберкулеза [7, 8].

Туберкулез женских половых органов является редким заболеванием и встречается в 3,2–3,5 случаев на 100 тыс. населения [2, 5, 6]. Несмотря на то, что распространенность заболевания не превышает в популяции 1 %, мочеполовой туберкулез занимает ведущее место в структуре внелегочных форм [2, 5–7]. В то же время, истинную распространенность урогенитального туберкулеза установить практически невозможно, поскольку прижизненная диагностика остается невысокой (6,5 %) в сравнении с патологоанатомическими исследованиями [2, 5, 6].

Туберкулез женских половых органов манифестирует в молодом возрасте в период первичной гематогенной диссеминации туберкулеза и может скрываться под маской сальпингоофорита, кист яичников, внематочной беременности, бесплодия, маточных кровотечений, дисфункции яичников и т. д. [2, 5, 6]. Протекая латентно, инфекционный процесс вовремя не диагностируется. Клинические проявления генитального туберкулеза чаще совпадают с началом половой жизни. Период от начала заболевания до установления правильного диагноза нередко достигает 5–20 лет. При этом пациентки долгие годы могут иметь только одну жалобу — бесплодие. Воспалительные заболева-

ния генитального тракта у женщин требуют тщательного диагностического обследования, так как доля диагностических ошибок при этой патологии чрезвычайно высока. Особенно часто это наблюдается при туберкулезном поражении внутренних половых органов, встречающемся в 3–25 % среди женщин, страдающих бесплодием [2, 3, 6].

Актуальность современной диагностики туберкулеза женских гениталий определяется несоответствием объективного увеличения распространенности легочного туберкулеза и субъективной низкой распространенностью урогенитального туберкулеза, связанным со сложностью его выявления и результатами лечения. Также объективен факт увеличения распространенности трубноперитонеального бесплодия у женщин, причиной которого зачастую является генитальный туберкулез. Из-за отсутствия скрининговых диагностических тестов мочеполовой туберкулез выявляют на поздних стадиях при необратимых анатомических изменениях мочеполовых органов [2, 3, 5, 6].

Цель исследования: определить частоту генитального туберкулеза при его активном выявлении у бесплодных женщин соответствующей группы риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью изучения распространенности туберкулеза женских половых органов у пациенток репродуктивного возраста с бесплодием проанализированы статистические отчеты и амбулаторные карты (форма 025/у-04) на базе МАУЗ «Городская Клиническая Больница № 8 г. Иркутска» за период 2008–2011 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2008 г. на диспансерном учете в Женской консультации МАУЗ Городская Клиническая Больница № 8 г. Иркутска находилось 18 755 женщин фертильного возраста. С диагнозом бесплодие за этот период зарегистрировано всего 44 женщины. Из них после определенного обследования и лечения беременность наступила у 5 женщин (11,4 %). Большинство пациенток не получили обследование и лечение в полном объеме по разным объективным и субъективным причинам, туберкулез женских половых органов не был выявлен ни в одном случае.

Учитывая, что статистические данные распространенности женского бесплодия по обращаемости не соответствуют соответствующим показателям, полученным при активном выявлении, с 2009 г. в Женской консультации № 8 внедрен мониторинг бесплодных супружеских пар (приказ № 219-08-173/9 Департамента здравоохранения г. Иркутска от 02.04.09.). Мониторинг представляет собой систему оперативного наблюдения за состоянием и изменением здоровья бесплодной пары.

Обследование женщин с бесплодием осуществлялось в соответствии с существующими приказами и протоколами, в том числе — Приказом Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных меро-

приятий в Российской Федерации», Постановлением Минздрава России и Главного государственного врача РФ № 62 от 22 апреля 2003 г. «О введении в действие санитарно-эпидемиологических правил «Профилактика туберкулеза» СП 3.1.1295-03, Приказом Минздравсоцразвития России от 29 октября 2009 г. № 855.

С 2009 г. по 2011 г. на одном из участков Женской консультации № 8 (опытная группа) в результате внедрения алгоритма по формированию групп риска заболеваемости туберкулезом половых органов у женщин с бесплодием было выявлено 50 женщин с высокой степенью риска урогенитального туберкулеза. В результате углубленных исследований в условиях Областного противотуберкулезного диспансера у 9 женщин из группы риска выявлен туберкулез женских половых органов (18 %). Необходимо отметить, что у двоих женщин генитальный туберкулез выявлен после проведенного оперативного лечения по поводу трубно-перитонеального бесплодия и нескольких курсов безуспешной стимуляции овуляции.

На других участках Женской консультации № 8, где алгоритм формирования групп риска генитального туберкулеза среди бесплодных женщин не использовался, частота выявления туберкулеза половых органов осталась на прежнем уровне, то есть была нулевой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика туберкулеза женских половых органов основана на комплексе традиционных и новых диагностических методов, применяемых в определенной последовательности в амбулаторных и/или стационарных условиях. Обследование занимает несколько месяцев, что создает определенные трудности для пациенток в профессиональных и личных отношениях. При выявлении туберкулеза гениталий пациентки нуждаются в антибактериальном лечении в течение 1–2 лет, а по показаниям и больше, затем назначается прерывистое лечение с целью предотвращения рецидива заболевания, в течение еще 1–2 лет. Таким образом, наступление желанной беременности «откладывается» на неопределенный промежуток времени. Следует учитывать и то, что бесплодие часто встречается у женщин старше 30 лет и шансы к наступлению овуляции с каждым годом у них снижаются. В отношении клинического излечения туберкулеза прогноз благоприятный. Значительно хуже обстоит дело с реабилитацией детородной функции, так как заболевание диагностируют поздно, когда, как правило, уже имеются практически необратимые анатомо-функциональные изменения в маточных трубах [4].

Для своевременной диагностики туберкулеза женских половых органов в учреждениях общей лечебной сети необходимо активное выделение групп риска генитального туберкулеза с последующим углубленным обследованием в противотуберкулезном диспансере:

- женщины, состоящие на учете или снятые с учета по поводу туберкулезного процесса любой локализации;
- женщины, имевшие или имеющие контакт с больными активными формами туберкулеза любой локализации;
- женщины, требующие наблюдения по поводу бесплодия и стойких функциональных нарушений менструального цикла, особенно не поддающихся гормональной терапии;
- женщины с длительно существующими воспалительными заболеваниями внутренних половых органов, особенно при отсутствии эффекта от проводимой неспецифической противовоспалительной терапии в течение трех и более лет;
- девушки-подростки с выражением туберкулиновых проб, с явлениями интоксикации при наличии функциональных изменений со стороны половой сферы или нелокализованных абдоминальных болей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бесплодный брак в современных условиях Восточной Сибири / Л.И. Колесникова [и др.] // Проблемы медико-демографического развития и воспроизводства населения в России и регионах Сибири : материалы Всеросс. конф. — Иркутск, 2007. — С. 130 — 134.
2. Крайненко Е.В. Современные аспекты туберкулеза женских половых органов (эпидемиология, клиника, диагностика) : дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 172 с.
3. Кулаков В.И., Лопатина Т.В. Репродуктивное здоровье населения России // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / под ред. В.И. Кулакова. — М., 2006. — С. 10 — 19.
4. Лещенко О.Я. Основные факторы и детерминанты потерь репродуктивного потенциала женского населения Восточной Сибири : автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Иркутск, 2011. — 46 с.
5. Перельман М.И. Фтизиатрия. Национальное руководство. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 512.
6. Совершенствование диагностики генитального туберкулеза у женщин репродуктивного возраста / А.В. Мордык [и др.] // Омск, Омская государственная медицинская академия, Клинический противотуберкулезный диспансер № 4. — www.pubmed.
7. Шилова М.В. Распространенность туберкулеза / Эпидемиология. — 2010. — Т. 1. — www.gosmedportal.com
8. Эпидемиология туберкулеза в Иркутской области / М.Е. Кошечев [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — № 2 (78). — С. 138 — 142.

Сведения об авторах

Попова Надежда Викторовна — врач акушер-гинеколог женской консультации МАУЗ ГКБ № 8 г. Иркутска (Иркутск, ул. Баумана 214 а), аспирант ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел./факс 83952207636)

Сутурина Лариса Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел./факс 83952207636)

Лещенко Ольга Ярославна — доктор медицинских наук, руководитель лаборатории социально значимых инфекций ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел./факс 83952207636)

Н.В. Протопопова^{1, 2}, Ю.В. Мыльникова², Е.Б. Дружинина², Е.В. Одареева²**РЕАЛИЗАЦИЯ ФЕДЕРАЛЬНЫХ И ОБЛАСТНЫХ ПРОГРАММ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ В БРАКЕ**¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)² ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации» (Иркутск)

Высокая частота бесплодия в Иркутской области (18–20 %) резко ограничивает воспроизводство населения. В структуре бесплодия преобладает трубно-перитонеальный фактор (97,3 %), мужское бесплодие составляет — 20 %, что требует проведения с лечебной целью только вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ). Эффективность программ ЭКО зависит от многих факторов: возраст женщины, длительность и причины бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение

REALIZATION OF FEDERAL AND REGIONAL PROGRAMS OF INFERTILITY TREATMENTN.V. Protopopova^{1, 2}, Y.V. Mylnicova², E.B. Druzhinina², E.V. Odareeva²¹ Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk

High frequency of infertility in the Irkutsk region (18–20 %) sharply limits population reproduction. Tubo-peritoneal factor (97,3 %), man's infertility (20 %) are leading factors of infertility in Irkutsk region. It predisposes wide using of IVF as the main way of reproductive problems solution in population. Efficiency of IVF programs depends on such factors as age of patients; duration and causes of infertility.

Key words: infertility assisted reproductive technologies, in-vitro fertilization

Проблема бесплодного брака на сегодняшний день является крайне актуальной практически во всех развитых странах мира. Согласно результатам эпидемиологических исследований, бесплодие диагностируется у 8–29 % пар детородного возраста. Все большую актуальность в лечении бесплодия приобретают методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В России около 2 млн. женщин нуждаются в лечении данным методом. В мире ежегодно выполняется более 250 тыс. лечебных циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), тогда как в нашей стране лишь около 20 тыс. (Калинина Е.А. с соавт., 2011). Такая разница объясняется многими факторами, одним из которых является финансовая сторона вопроса.

Целью нашего исследования явилось выявление особенностей федеральных, областных и коммерческих программ (ЭКО) лечения бесплодия в браке для сравнения их эффективности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен анализ 1254 лечебных циклов в программе ЭКО за 2008–2010 гг. в отделении ВРТ Областного перинатального центра (ОПЦ) г. Иркутска. Из всех циклов ЭКО за счет средств областного финансирования был проведен 391 цикл, за счет средств федерального финансирования — 200, за счет собственных средств пациентов — 663 (коммерческие циклы). Независимо от источника финансирования частота наступления беременности (ЧНБ) в циклах ЭКО составила 30,4 % в 2008 г., 32,8 % в 2009 г. и 34,7 % в 2010 г.

Обследование супружеских пар проводилось согласно приказу МЗ РФ № 67 от 2003 г. и включало гинекологическое обследование, УЗИ органов малого таза, гормональное обследование (ЛГ, ФСГ, пролактин, эстрадиол на 3–5 день менструального цикла, прогестерон на 20–22 д.м.ц.), обследование на урогенитальные инфекции: *T. vaginalis* (культуральное исследование), *C. trachomatis*, *M. genitalium* (ДНК), *Ur. urealyticum* (ДНК, количество), TORCH-комплекс (токсоплазма, краснуха, цитомегаловирусная и герпетическая инфекция), консультацию терапевта, флюорографию, определение группы крови и резус принадлежности, кольпоскопию, цитологическое исследование мазков с шейки матки, клинический минимум, исследование эякулята и консультацию андролога. По показаниям проводилось исследование состояния матки и маточных труб (гистеросальпингография, гистероскопия, лапароскопия), исследования для исключения антифосфолипидного синдрома, консультации смежных специалистов, медико-генетическое консультирование. Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка выполнялась в пакете программ Statistica for Windows v. 6.1 (StatSoft, USA, 2000). Использовались программы дескриптивной статистики, сравнения показателей двух групп по F-критерию Фишера, T-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни; критерию χ^2 . Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин в циклах ЭКО, проведенных за счет средств областного финансирования составил $36,4 \pm 1,02$ лет, за счет средств федерального финансирования — $30,1 \pm 0,68$ лет и за счет собственных средств — $33,3 \pm 0,81$ года. Выявлено, что практически 2/3 женщин, ожидающие областного финансирования, имели продолжительность бесплодия свыше 5 лет: от 5 до 10 лет — 156 случаев (39,8 %) ([95%ДИ 33,7–45,9] $z_{1-3} = 5,3$; $p_{1-3} < 0,00$), свыше 10 лет — 119 случаев (30,4 %) ([95%ДИ 24,8–36,0] $z_{1-3} = 7,9$; $p_{1-3} < 0,00$). Женщины, не желавшие откладывать планирование беременности и выполнившие лечебные циклы ЭКО за счет собственных средств не страдали длительным бесплодием: до 2 лет — 172 случая (25,9 %) ([95%ДИ 21,8–30,0] $z_{1-3} = 4,5$; $p_{1-3} < 0,00$), от 2 до 5 лет — 265 случаев (39,9 %) ([95%ДИ 32,9–36,8] $z_{1-3} = 9,5$; $p_{1-3} < 0,00$), различия статистически значимы. Полученные результаты согласуются с литературными данными [1, 3]. Средняя продолжительность лечения бесплодия перед программой ЭКО представлена в таблице 1.

Таблица 1
Продолжительность лечения бесплодия перед программой ЭКО

Длительность бесплодия	Областной бюджет, $n = 391$		Федеральный бюджет, $n = 200$		Коммерческие циклы, $n = 663$	
	n	%	n	%	n	%
До 2 лет	58	14,8*	60	30,0*	172	25,9*
От 2 до 5 лет	58	14,8*	60	30,0*	265	39,9*
5–10 лет	156	39,8*	48	24,0*	159	23,9*
Более 10 лет	119	30,4*	12	6,0*	67	10,1*

Примечание: значимость различий * – $p < 0,05$.

Среди причин бесплодия лидирует трубно-перитонеальный фактор при всех источниках финансирования. Однако в бюджетных и федеральных циклах его частота составляет 70,1 % ([95% ДИ 62,0–78,2] $z_{1-3} = 9,3$; $p_{1-3} < 0,00$) и 70,0 % ([95% ДИ 61,8–78,2] $z_{2-3} = 7,4$; $p_{2-3} < 0,00$) соответственно, а в коммерческих циклах практически в 2 раза меньше 42,1 % [95% ДИ 41,0–43,2]. Полученные результаты согласуются с литературными данными [1, 3]. Достоверно чаще по областному финансированию проводятся лечебные циклы

у женщин с хронической ановуляцией — 27,8 % случаев, тогда как по федеральным квотам только у 8 % женщин, в коммерческих циклах — 14,9 % ($z_{1-3} = 4,9$; $p_{1-3} < 0,00$; $z_{2-3} = 2,9$; $p_{2-3} < 0,00$; $z_{1-2} = 6,6$; $p_{1-2} < 0,00$). По хозрасчетным программам лечение супружеских пар с мужским фактором составляет 33,9 % случаев, по областному финансированию — 5,1 %, по федеральным квотам — 7,0 %, различия статистически значимы ($z_{1-3} = 13,4$; $p_{1-3} < 0,00$; $z_{2-3} = 10,4$; $p_{2-3} < 0,00$). Структура причин бесплодия представлена в таблице 2.

Нами не получено статистически значимых различий в структуре таких гинекологических заболеваний, как эндометриоз, миома матки, синдром поликистозных фолликулов (СПКЯ), гиперпролактинемия у бесплодных женщин, прошедших лечебные циклы ЭКО с различными источниками финансирования. Но следует отметить статистически значимую разницу в частоте хронической ановуляции, обусловленной синдромом истощенных яичников. Так, при поддержке областного бюджета данная патология имела место у 24,0 % женщин, в циклах, выполненных по федеральным квотам только у 1,5 % женщин и в коммерческих циклах — в 4,9 % случаев ($z_{1-3} = 8,2$; $p_{1-3} < 0,00$; $z_{2-3} = 2,8$; $p_{2-3} < 0,00$; $z_{1-2} = 9,6$; $p_{1-2} < 0,00$). Мы полагаем, что выявленные различия связаны с более строгими критериями отбора пациенток для выполнения федеральных квот с одной стороны и приоритетным проведением программ ЭКО с донорскими ооцитами при коммерческом подходе.

Число попыток ЭКО в анамнезе, в том числе выполненных в нашем отделении, имеет достоверные отличия в зависимости от источников финансирования. Так, при областном финансировании равная доля женщин (1/3) имеет возможность 1, 2 или 3 программы ЭКО. При финансировании из средств федерального бюджета 50 % женщин имели 1 программу ЭКО, 37,0 % — повторную и только 12,0 % — третью программу ЭКО. Реализация программ ЭКО за счет собственных средств женщин представляла 82,9 % — 1 попытка ЭКО, 11,9 % — вторая, и только 4,9 % — третья попытка ЭКО, что согласуется с данными литературы [1, 3, 4]. Полученные различия объясняются более высокой частотой наступления и вынашивания беременности при проведении коммерческих циклов, а также суммарным удорожанием последующих лечебных циклов. Данные о количестве

Таблица 2
Структура причин бесплодия

Причины бесплодия	Областной бюджет, $n = 391$		Федеральный бюджет, $n = 200$		Коммерческие циклы, $n = 663$	
	n	%	n	%	n	%
Трубно-перитонеальное	274	70,1*	140	70,0	279	42,1*
Хроническая ановуляция	109	27,8*	16	8,0*	99	14,9*
Мужской фактор	20	5,1*	14	7,0	225	33,9*

Примечание: значимость различий * – $p < 0,05$.

Таблица 4

Эффективность циклов ЭКО

Эффективность ЭКО	Областной бюджет, n = 391		Федеральный бюджет, n = 200		Коммерческие циклы, n = 663	
	n	%	n	%	n	%
Отмена переноса эмбриона	122	31,2*	0	0,0	79	11,9*
Частота наступления беременности	119	30,4*	88	44,0*	232	34,9
Число родов	59	15,1*	66	33,0*	192	28,9

Примечание: значимость различий * – $p < 0,05$.

попыток ЭКО в анамнезе женщин представлены в таблице 3.

Таблица 3
Количество попыток ЭКО в анамнезе

Число попыток ЭКО	Областной бюджет, n = 391		Федеральный бюджет, n = 200		Коммерческие циклы, n = 663	
	n	%	n	%	n	%
1	129	32,9*	102	51,0*	550	82,9*
2	145	37,1*	74	37,0	79	11,9*
3	119	30,4*	24	12,0*	33	4,9*

Примечание: значимость различий * – $p < 0,05$.

Эффективность программ мы оценивали по частоте отмены переносов, частоте наступления беременности и числу родов на перенос эмбрионов. Частота отмены переносов согласуется с частотой синдрома истощенных яичников, представленной выше, и составляет 11,9 % случаев при выполнении коммерческих циклов и 31,2 % в программах областного финансирования ($z_{1-3} = 7,3$; $p_{1-3} < 0,00$). При выполнении федеральных квот все лечебные циклы были завершены переносом эмбрионов в полость матки. Частота наступления беременности была достоверно выше в федеральных программах и коммерческих циклах (44,0 % и 34,9 % соответственно), тогда как при поддержке областного финансирования – 30,4 % ($z_{2-3} = 2,2$; $p_{2-3} < 0,05$; $z_{1-2} = 3,2$; $p_{1-2} < 0,00$). Число беременностей, завершившихся родами, также было в 2 раза выше при выполнении федеральных и хозрасчетных программ 33,0 % и 28,9 %, при областных бюджет-

ных циклах 15,1 % ($z_{1-3} = 5,4$; $p_{1-3} < 0,00$; $z_{1-2} = 4,7$; $p_{1-2} < 0,00$). Данные об эффективности циклов ЭКО представлены в таблице 4.

Таким образом, эффективность лечебных циклов ЭКО у супружеских пар с бесплодием зависит от своевременной диагностики и коррекции выявленных нарушений, выбора рационального метода вспомогательных репродуктивных технологий. Повышение эффективности бюджетных программ ЭКО зависит от масштабов финансирования и соответственно сроков ожидания данного метода лечения.

ЛИТЕРАТУРА

- Белецкая И.М., Саламадина Г.Е. Медико-экономическая эффективность внедрения высоких технологий в управлении качеством медицинской помощи в акушерстве и гинекологии // Проблемы репродукции : материалы III международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2009. – С. 10 – 11.
- Исупова О.Г., Русанова Н.Е. Социальные характеристики пациентов клиник по лечению бесплодия // Материалы 10 международной конференции Российской ассоциации репродукции человека «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», Нижний Новгород, сентябрь 2010. – С. 9 – 10.
- Кулаков В.И., Леонова Б.В., Кузьмичева Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. – М. : Медицинское Информационное Агентство, 2009. – 592 с.
- Модифицированные схемы стимуляции суперовуляции: эффективность и безопасность / Е.А. Калинина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2011. – № 1. – С. 67 – 72.

Сведения об авторах

Протопопова Наталья Владимировна – зав. кафедрой перинатальной и репродуктивной медицины, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», руководитель лаборатории вспомогательных репродуктивных технологий и перинатальной медицины ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор (664079 г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 3952407824; e-mail: ebdr@mail.ru).

Мыльникова Юлия Владимировна – врач акушер-гинеколог, отделение вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ - ГУЗ – ИОКБ, кандидат медицинских наук (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 83952407824; e-mail: ebdr@mail.ru).

Дружинина Елена Борисовна – заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий ОПЦ - ГУЗ – ИОКБ, ассистент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», доктор медицинских наук (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 83952407824; e-mail: ebdr@mail.ru).

Одареева Елена Владимировна – доцент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации», кандидат медицинских наук (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. 83952407824; e-mail: ebdr@mail.ru).

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 577.1:616-006

Л.Ф. Гуляева^{1, 2}, С.Э. Красильников^{2, 3}

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ЭНДОМЕТРИЯ

¹ ФГБУ Институт молекулярной биологии и биофизики СО РАМН (Новосибирск)

² Новосибирский государственный университет (Новосибирск)

³ Областной онкологический диспансер (Новосибирск)

Рассмотрены молекулярно-биологические аспекты канцерогенеза эндометрия с анализом научной литературы и собственных экспериментальных данных. Показано, что в этот процесс вовлечены как классические пути сигнальной трансдукции PI3K, Wnt, Bcl-2-регулируемый апоптоз, так и гормональные пути передачи сигнала от ERα к генам-мишеням. Выявлено почти 6-кратное усиление экспрессии гена ингибитора апоптоза Bcl-2 в злокачественных опухолях эндометрия по сравнению с неопухолевой тканью. Уровень экспрессии гена ERα в половине случаев рака эндометрия был выше в опухолевой ткани по сравнению с нетрансформированной тканью. Матричные металлопротеиназы MMP-3, MMP-9, а также ген ангиогенеза IL-8 экспрессируются, главным образом, в злокачественных тканях эндометрия, но не в доброкачественных, что делает их перспективными кандидатами для характеристики опухолей матки.

Таким образом, гены Bcl-2, IL8, ERα и MMPs могут быть маркерами канцерогенеза эндометрия в совокупности с такими белками PI3K- и Wnt- сигнальных путей, как PTEN и β-катенин.

Ключевые слова: рак эндометрия, сигнальная трансдукция, молекулярные маркеры, ERα, гены апоптоза Bcl-2, BAX, гены ангиогенеза IL8 и MMPs

MOLECULAR MECHANISMS OF ENDOMETRIAL CARCINOMA

L.F. Gulyaeva^{1, 2}, S.E. Krasilnikov^{2, 3}

¹ Institute of Molecular Biology and Biophysics, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk Regional Oncological Hospital, Novosibirsk, Russia

Molecular aspects of carcinogenesis of endometrium with analysis of scientific literature and own experimental data are considered. It was shown that in this process are involved as well classical signal transduction pathways like PI3K, Wnt, Bcl-2-regulated apoptosis, as hormonal pathways from ERα to target genes. Gene expression of apoptosis inhibitor Bcl-2 was in 6 folds higher in malignant tumors in comparison with non cancer tissue. Expression level of ERα gene was higher in cancer tissue than in adjacent non-tumor endometrium. Matrix metallo-proteinases MMP-3, MMP-9, and angiogenesis gene IL-8 expressed mainly in malignant endometrial tissues, but not in non-cancer tissues that considers these genes as suitable candidates for the characteristic of endometrial carcinoma.

Thus, Bcl-2, IL8, ERα and MMPs 2 proteins can be appropriate markers of endometrial carcinoma together with the members of PI3K- and Wnt-signal pathways like PTEN and β-catenin.

Key words: cancer of endometrium, signal transduction, molecular markers, ERα, apoptosis genes Bcl-2 and BAX, angiogenesis genes IL8 and MMPs

Рак эндометрия (РЭ) является наиболее частой неоплазией женских репродуктивных органов во многих странах. В современном мире частота возникновения РЭ растет как в России, так и в Новосибирской области. Так, в 2001 г. в Новосибирской области она составляла 19,04, а в 2011 г. — 30,5 на 100 000 населения. Такой прирост заболеваемости отмечается в индустриально развитых странах. Многие исследователи называют причинами роста неблагоприятные экологические условия, образ жизни, а также генетические факторы. Согласно данным Международного общества акушеров и гинекологов (the International Federation of Obstetricians and

Gynecologists) 5-летняя выживаемость больных РЭ после комбинированного лечения составляет 67,7 %, а 22,4 % больных умирает от рецидива и метастазов, т.е. лечение не оказывает эффекта на каждую пятую больную РЭ.

Сегодня ни у кого не вызывает сомнения тот факт, что успехи в ранней диагностике, лечении и прогнозе онкологических заболеваний, в том числе и РЭ, напрямую связаны с пониманием молекулярно-генетических механизмов развития опухоли. Знание таких механизмов позволяет выявлять специфические для каждого типа опухоли молекулярные мишени, которые могут быть основой, как для диагностики, так и для лечения

заболевания. Патогенез РЭ можно рассматривать с нескольких позиций.

1. Как и любое онкологическое заболевание, РЭ характеризуется изменением экстра- и внутриклеточных сигналов, что сопровождается нерегулируемой активацией многих генов, в том числе, ответственных за клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз.

2. Важной особенностью РЭ является его гормональная природа, т.е. изменение рецепции эстрогенов. Как правило, эти изменения вызваны гиперэстрогенией, что, в свою очередь, напрямую связано с нарушениями синтеза и детоксификации эстрогенов в клетках эндометрия.

3. Изменение внеклеточного матрикса, характеризующееся активной продукцией факторов роста, в том числе и ангиогенных факторов.

1. КЛЕТОЧНЫЕ ТИРОЗИН-КИНАЗЫ В ПЕРЕДАЧЕ КЛЕТОЧНОГО СИГНАЛА И РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Практически все клетки многоклеточных организмов постоянно получают сигналы из внеклеточного пространства, передают их и формируют адекватный ответ. В основном, все клеточные процессы, такие как: дифференцировка, деление клеток, энергетический метаболизм, клеточная смерть, реализуемая, главным образом, через апоптоз, а также клеточная адгезия, миграция, поддержание клеточной архитектоники контролируются сложнейшей сетью сигналов. В основе передачи клеточных сигналов или сигнальной трансдукции лежит механизм, основанный на пост-трансляционных модификациях белков, где ключевую роль играет реакция фосфорилирования. Большинство рецепторов, воспринимающих сигналы из межклеточного пространства, являются тирозин-киназами. Принятым обозначением таких рецепторов является RTK (receptor tyrosin kinase). На сегодняшний день у человека идентифицировано 58 RTKs, которые подразделяются на 20 подсемейств [16]. Все рецепторы имеют сходную молекулярную архитектуру: внеклеточный лиганд-связывающий домен, одиночную трансмембранную спираль, цитоплазматический участок, который содержит тирозин-киназный домен и дополнительный С-терминальный участок. Воспринимая внеклеточный сигнал, рецепторы димеризуются, становятся активными протеин-киназами и фосфорилируют нижестоящие молекулы. Основной путь сигнальной трансдукции, где ключевыми передатчиками сигналов являются EGFR-RAS-RAF-MAP-киназы, активируется во многих типах опухолей (рис. 1).

Так, мутации в онкогене *K-RAS* и/или гене β -катенина характерны для РЭ [20]. Оказалось, что для РЭ важным сигнальным путем является также PI3K фосфоинозитол-киназный путь [27, 14]. Этот киназный путь является одним из важнейших сигнальных каскадов, регулирующих клеточный рост, выживание и метаболизм. Он был открыт

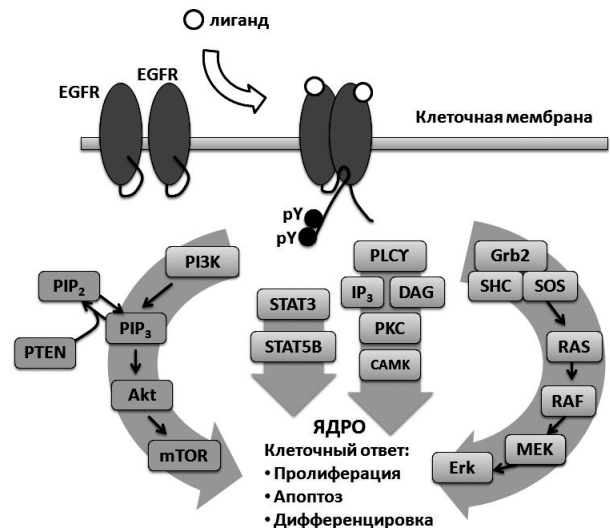


Рис. 1. Схематическое представление передачи клеточного сигнала к ядру.

более 20-ти лет назад, когда было показано усиление активности липидной киназы PI3K. Позднее было показано усиление ее активности во многих раковых клетках. Из идентифицированных на сегодняшний день киназ выделяют 3 класса PI3K, различающихся по структуре и функциям, из них класс IA PI3K чаще всего ассоциирован с возникновением рака [5]. Известно 3 гена этого класса: PIK3R1, PIK3R2 и PIK3R3, которые бывают часто активированными в опухолевых клетках человека за счет соматических мутаций. Киназный каскад IA PI3K-mTOR активируется, главным образом, сигналами, идущими через рецепторы тирозин-киназ. Киназа PI3K может также стимулироваться активированным белком Ras или рецепторами G-белков. Образовавшийся продукт реакции PIP3 является гидроксированным по 3-й позиции PIP2. Раковый супрессор PTEN (phosphatase and tensin homolog, deleted on chromosome ten) дефосфорилирует PIP3 до PIP2, терминируя, таким образом, PI3K-сигнальный путь. Таким образом, PTEN функционирует как липидная фосфатаза, дефосфорилирующая фосфоинозитол 3,4,5-фосфат по 3'-позиции. Тогда выключение функции PTEN ведет к нерегулируемой активации PI3K. Установлено, что потеря функции этого белка регистрируется в 55 % случаев атипичной гиперплазии и 83 % карциномы эндометрия [19]. Наряду с этими повреждениями, активирующие мутации в киназе PI3K наблюдаются в 25 – 30 % случаев РЭ [6]. Ингибирование этого пути, особенно на его начальных этапах, является на сегодня ключевой стратегией таргетной терапии рака. Аналогичная стратегия разрабатывается и для лечения гинекологических неоплазий [15, 22].

Важно отметить, что наряду с нарушением регуляции митоген-активируемых путей происходит ингибирование апоптоз-опосредованных сигналов и активация ангиогенеза. Во многих опухолях, в том числе и при РЭ регистрируется ингибирование апоптоза [3].

Для исследования молекулярно-генетических повреждений в злокачественных опухолях эндометрия мы определяли экспрессию генов в тканях больных РЭ из зоны опухолевого очага, удаленной в ходе хирургического вмешательства. Нормальными образцами считали ткань эндометрия из наименее измененных удаленных участков одного и того же пациента. Операционный материал получали в гинекологическом отделении Новосибирского областного онкологического диспансера. Диагноз верифицирован гистологическим исследованием. Преобладающим гистологическим типом опухолей эндометрия являлась аденокарцинома тела матки в основном второй и третьей стадии злокачественности. Средний возраст больных РЭ составлял $57,6 \pm 5,6$ лет.

Забор материала проводился с согласия больных и протоколировался по стандартам этического комитета Российской Федерации. Эксперименты соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета НИИ МББ СО РАМН, разработанными в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. все лица, участвующие в исследовании, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Методом мультиплексной ОТ-ПЦР мы определили экспрессию генов антиапоптотического *BCL-2*, проапоптотического *BAX* и *IL-8* в 11-ти образцах рака эндометрия (табл. 1).

Как видно, в опухолевых тканях рака эндометрия регистрируется почти 6-кратное усиление экспрессии гена *Bcl-2* по сравнению с неопухолевой тканью больных РЭ. Мы не выявили заметных различий в экспрессии гена *BAX* среди нормального эндометрия и РЭ. Вполне возможно, что в данном типе злокачественных опухолей, несмотря на *Bcl-2*-зависимую супрессию апоптоза, регистрируется экспрессия *BAX*. Эти данные могут косвенно свидетельствовать о существовании двух альтернативных путей апоптоза в трансформированных клетках матки, либо белок *BAX* в исследуемом случае выполняет другую, помимо индукции апоптоза, функцию. Наши результаты подтверждают исследования других авторов, показавших повышенную экспрессию гена *BCL-2* в 60 % случаев злокачественных опухолей эндометрия, причем авторы обсуждают прогностическое

значение *Bcl-2* и *p53* как маркеров агрессивности РЭ [9].

Повышенная экспрессия генов ангиогенеза, в том числе *IL8*, может служить показателем злокачественного потенциала опухоли и ее способности к метастазированию [12]. В исследуемых образцах РЭ регистрировалось почти 2-кратное усиление экспрессии гена *IL8*, отвечающего за ангиогенез, что может свидетельствовать об агрессивности и высоком метастатическом потенциале исследуемых опухолей (табл. 1). В пользу этого утверждения говорят современные исследования факторов ангиогенеза при раке эндометрия, показавшие высокую экспрессию данных факторов [17].

2. ГОРМОНАЛЬНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Наряду с нарушениями в сигнальных путях, регулирующих пролиферацию и апоптоз, важную роль в патогенезе рака эндометрия играют гормональные сигнальные пути. Возникновение злокачественных новообразований женской репродуктивной сферы может происходить на фоне нарушенного баланса между концентрацией эстрогенов и эстрогеновых рецепторов (ERs), которые через рецептор-опосредованное изменение транскрипции генов регулируют клеточный цикл [18, 13]. Нарушение регуляции клеточного деления через активацию ER является основной концепцией гормонального канцерогенеза промоторного типа.

К настоящему времени накапливается все больше сведений о том, что в гормонозависимых опухолях человека гормональные пути передачи клеточного сигнала к генам-мишеням пересекаются с другими клеточными сигналами, причем возникает взаимоконтроль сигнальных путей. Так, при раке эндометрия, таким примером может служить взаимодействие Wnt/*B*-катенин-сигнального и гормонозависимых путей [26]. Показано, что сигналы от ER α могут пересекаться с PI3K-каскадом, таким образом, оказывая прямое влияние на Wnt-сигнальный путь [10]. Взаимодействие ER α с белком p85 (PIK3R2), регуляторной субъединицей PI3K, активирует AKT1, результатом чего является ингибирование белка GSK-3 β . Такое взаимодействие предотвращает N-терминальное фосфорилирование по остаткам Ser/Thr белка β -катенина, что усиливает стабилизацию белкового комплекса и стимулирует транслокацию β -катенина в ядро, где происходит активация транскрипционных факторов TCF/LEF и экспрессия Wnt генов-мишеней. Поэтому

Таблица 1

Содержание мРНК генов *BCL-2*, *BAX* и *IL-8* в тканях эндометрия

Образцы	Количество мРНК <i>BCL-2</i> (условные единицы)	Количество мРНК <i>BAX</i> (условные единицы)	Количество мРНК <i>IL-8</i> (условные единицы)
Рак эндометрия ($n = 11$)	$0,87 \pm 0,23^*$	$0,11 \pm 0,08$	$0,42 \pm 0,11^*$
Нормальный эндометрий ($n = 11$)	$0,12 \pm 0,05$	$0,14 \pm 0,11$	$0,18 \pm 0,09$

Примечание: приведены средние значения $\pm$ SD. * – достоверность различий ($p < 0,05$).

β-катенин в совокупности с эстрогеновыми рецепторами рассматриваются как маркеры рака эндометрия [20]. Интересным является тот факт, что прогестерон, напротив, ингибирует Wnt/β-катенин [25].

Экспрессия эстрогеновых рецепторов в опухолях женской репродуктивной сферы является важным показателем с нескольких точек зрения. В первую очередь, выявление повышенной экспрессии ERα свидетельствует о гормональной природе опухоли и является важным критерием, определяющим гормональную терапию заболевания. С современных позиций, определение гормонального статуса опухоли указывает также на возможный механизм канцерогенеза в опухоли. Так, отсутствие экспрессии ERα в опухоли говорит в пользу вовлеченности других сигнальных путей, напрямую не связанных с рецепцией эстрогенов. Для этого типа опухолей, например при раке молочной железы, определяемых как triple negative (ER⁻, RP⁻, Her2/neu⁻) к настоящему времени не разработано эффективных подходов к лечению, тогда как такие опухоли являются наиболее агрессивными [7].

Мы определили экспрессию гена ERα в 80-ти образцах рака эндометрия с использованием методов мультиплексной ОТ-ПЦР и ОТ-ПЦР с детекцией в реальном времени (табл. 2).

Таблица 2
Содержание мРНК гена ERα в тканях эндометрия

№ группы	Ткань эндометрия	мРНК ERα
1 (n = 47)	опухоль	2,61 ± 0,90*
1 (n = 47)	норма	1,04 ± 0,80
2 (n = 18)	опухоль	1,29 ± 0,50*
2 (n = 18)	норма	2,97 ± 0,90
3 (n = 15)	опухоль	1,36 ± 0,08
3 (n = 15)	норма	1,37 ± 0,09

Примечание: приведены средние значения ± SD. * – достоверность различий ($p < 0,01$).

По степени выраженности экспрессии ERα опухоли были разделены на 3 группы. У пациенток с диагнозом РЭ повышение уровня экспрессии гена ERα в опухолевых тканях в 1,9 – 2,9 раз было отмечено в 47 образцах (58,8 %, группа № 1), обратная картина наблюдалась у 18 больных (22,5 %, группа № 2) и у 15 (18,7 %, группа № 3) уровень экспрессии ERα не изменялся. Из полученных результатов видно, что в половине случаев уровень экспрессии гена ERα выше в опухолевой ткани по сравнению с нетрансформированной тканью, что может также свидетельствовать о гормональной природе опухолей эндометрия. Подтверждением гормональной природы злокачественных опухолей эндометрия являлось повышение уровня экспрессии гена CYP19 в опухолевой ткани в 2,4 – 3,1 раз ($p < 0,01$) относительно прилежащей нетрансформированной ткани (данные не приведены). Этот факт может быть основанием для определения стратегии лечения данных опухолей с применением ингибиторов ароматазы [2, 4].

Известно, что в матке, так же, как и в молочной железе, эстрогены стимулируют пролиферацию клеток, кроме того, в гиперплазированных тканях было отмечено увеличение экспрессии гена ERα [23]. Снижение уровня экспрессии, а также отсутствие изменений может свидетельствовать об обратном, т.е. о негормональной природе опухоли. Нельзя также исключить и того факта, что данные опухоли носят гормональный характер, а снижение экспрессии гена ERα может быть компенсировано постоянно поддерживаемой высокой концентрацией эстрогенов, например, за счет увеличения активности ароматазы или стероидной сульфатазы [1, 21]. В пользу этого предположения говорит тот факт, что во всех образцах эндометрия регистрируется высокая экспрессия ароматазы.

3. МАТРИЧНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И РАК ЭНДОМЕТРИЯ

Эстрогены считаются потенциальными стимуляторами экспрессии матричных металлопротеиназ (ММП) [11]. Потеря контроля над экспрессией этих ферментов может приводить к различным патологическим процессам, в том числе к опухолевой прогрессии, поскольку ММП принимают непосредственное участие в выходе депонированных факторов роста, регуляции апоптоза, они обладают мощным ангиогенным эффектом и участвуют в поддержании жизнеспособности опухолевых клеток, а также подавляют иммунный ответ [24].

Согласно современным представлениям, ММП вовлечены во многие физиологические и патологические процессы. Некоторые классы ММП, такие, как ММП-2, ММП-3, ММП-9, активируются в различных типах опухолей, что, в свою очередь, определяет степень инвазивности опухолей и способность их к метастазированию. Неспособность должным образом регулировать ММП эндометрия нарушает нормальное функционирование эндометрия, что может привести к развитию рака. Недавние исследования показали, что потеря целостности структуры ткани является предпосылкой для развития опухоли. Было показано, что воздействие ММП-3 стимулирует появление активных форм кислорода (ROS), которые дестабилизируют геном и вызывают эпителий-мезенхимную модуляцию, что ведет к злокачественной трансформации [5].

С помощью мультиплексной ОТ-ПЦР мы определили экспрессию ММП-2, ММП-3, ММП-9 в злокачественных и прилежащих к ним нетрансформированных тканях эндометрия ($n = 15$) и миомы матки ($n = 8$). При анализе уровня экспрессии металлопротеиназ установлено, что профиль экспрессии ММП в разных типах опухолей матки различается. Так ММП-2 одинаково эффективно экспрессируются в злокачественных тканях эндометрия и в тканях миомы (данные не приведены). Напротив, ММП-3 экспрессируется, главным образом, в раковых тканях эндометрия, тогда как в миоме ее экспрессия выражена слабее, а у больных № 18, 21, 23 она вообще отсутствует (рис. 2).

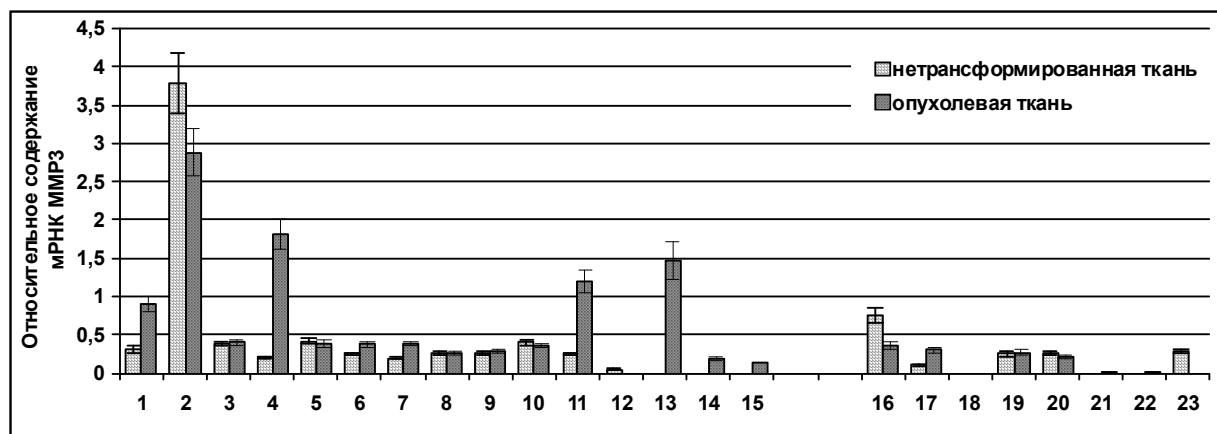


Рис. 2. Относительный уровень мРНК MMP-3 в опухолевых и нетрансформированных тканях. 1–15 образцы, взятые у женщин, больных раком эндометрия, 16–23 – миомой матки.

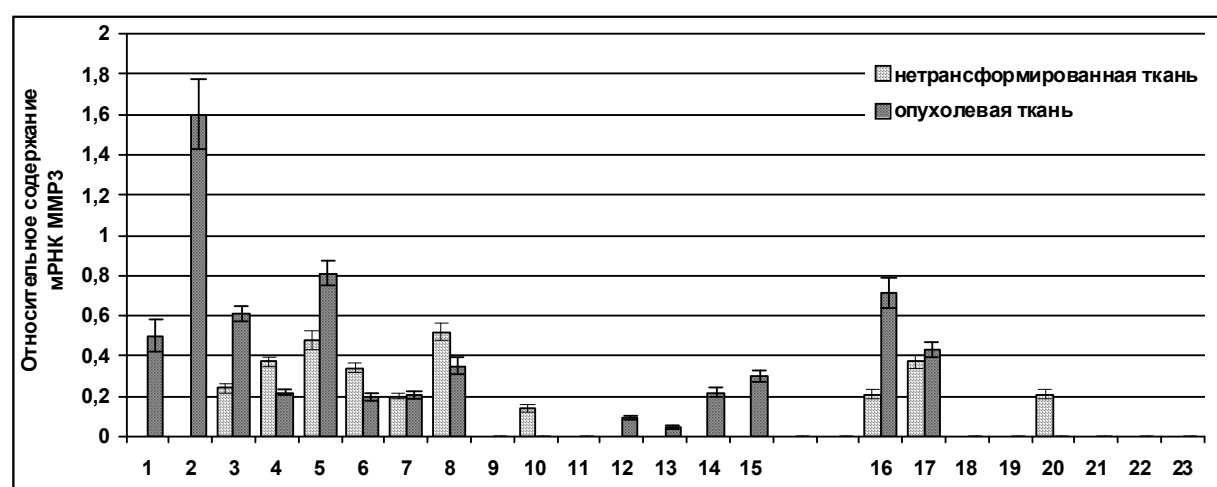


Рис. 3. Относительный уровень мРНК MMP-9 в опухолевых и нетрансформированных тканях. 1–15 образцы, взятые у женщин, больных раком эндометрия, 16–23 – миомой матки.

В злокачественных тканях больных № 1, 2, 4, 11, 13 наблюдается достаточно высокая экспрессия MMP-3. Анализ экспрессии ММП-9 показал, что эта металлопротеиназа также выраженно экспрессируется в тканях рака эндометрия (№ 1, 2, 3, 5, 8, 14, 15), тогда как в миоме лишь в двух случаях (рис. 3).

Таким образом, MMP-3 и MMP-9 экспрессируются, главным образом, в злокачественных тканях эндометрия, в доброкачественных опухолях миометрия — в меньшей степени. Исходя из этого, можно заключить, что данные металлопротеиназы могут быть подходящими кандидатами для характеристики опухолей матки. Интересным вопросом, требующим специального исследования, является установление корреляции между гормональным статусом опухолей эндометрия и экспрессией MMPs.

Обобщая данные научной литературы, а также собственные экспериментальные исследования, можно сделать вывод, что в патогенез рака эндометрия вовлечены как классические пути сигнальной трансдукции PI-2K, Wnt, Bcl-2-зависимый апоптоз, так и гормональные пути

активации ERα и его генов-мишеней, в том числе и MMPs. Выявление ключевых молекул-мишеней таких сигнальных путей открывает широкие перспективы как для диагностики, так лечения и прогноза злокачественных опухолей человека, в том числе и рака эндометрия. В результате проведенных исследований показано, что в опухолевых тканях матки отмечалась высокая экспрессия гена ингибитора апоптоза Bcl-2 по сравнению с нормальными тканями. Повышенная экспрессия генов *IL8* и *MMP3*, *MMP9*, участвующих в ангиогенезе, регистрировалась в большей степени в злокачественных опухолевых тканях. На основании полученных результатов можно заключить, что гены *Bcl-2*, *IL8*, *ERα* и *MMPs* могут рассматриваться как маркеры онкогенеза эндометрия наряду с белками PTEN и β-катенин, участвующими в PI3K- и Wnt-зависимых каскадах передачи клеточного сигнала.

Работа поддержана грантом Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.», № НК-543П, гос. контракт № П600.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуляева Л.Ф., Красильников С.Э. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза рака эндометрия // Сибирский онкологический журнал. — 2007. — Прил. 1. — С. 55–59.
2. Патогенетическое обоснование и результаты комплексной терапии рака эндометрия с использованием ингибиторов ароматазы / Н.В. Бочкарева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. — 2007. — Прил. 1. — С. 20–23.
3. Apoptosis and apoptosis-related proteins in human endometrium / T.E. Vaskivuo [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. — 2000. — Vol. 165. — P. 75–83.
4. Aromatase inhibitor letrozole in synergy with curcumin in the inhibition of xenografted endometrial carcinoma growth / Y.J. Liang [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2009. — Vol. 19, N 7. — P. 1248–1252.
5. Bissell M.J., Kenny P.A., Radisky D.C. Microenvironmental regulators of tissue structure and function also regulate tumor induction and progression: The role of extracellular matrix and its degrading enzymes // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. — 2005. — Vol. 70. — P. 343–356.
6. Cantley L.C. The phosphoinositide 3-kinase pathway // Science. — 2002. — Vol. 296. — P. 1655–1657.
7. Carey L.A. Directed therapy of subtypes of triple-negative breast cancer // Oncologist. — 2010. — Vol. 5. — P. 59–46.
8. Courtney K.D., Corcoran R.B., Engelman J.A. The PI3K pathway as drug target in human cancer // J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 28. — P. 1075–1083.
9. Dobrzycka B., Terlikowski S.J., Garbowicz M. The prognostic significance of the immunohistochemical expression of P53 and BCL-2 in endometrial cancer // Folia Histochem. Cytobiol. — 2011. — Vol. 49, N 4. — P. 631–635.
10. Estradiol inhibits GSK3 and regulates interaction of estrogen receptors, GSK3, and beta-catenin in the hippocampus / P. Cardona-Gomez [et al.] // Mol Cell Neurosci. — 2004. — Vol. 25. — P. 363–373.
11. Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates metalloproteinases in human uterine endometrium / A.G. Braundmeier [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. — 2006. — Vol. 91. — P. 2358–2365.
12. Folkman J. Fundamental concepts of angiogenic process // Current mol. med. — 2003. — Vol. 3. — P. 643–651.
13. Foxa E.M., Andradeb J., Shupnik M.A. Novel actions of estrogen to promote proliferation: Integration of cytoplasmic and nuclear pathways // Steroids. — 2009. — Vol. 74. — P. 622–627.
14. Georgescu M.-M. PTEN tumor suppressor network in PI3K-Akt pathway control // Genes & Cancer. — 2011. — Vol. 1, N 12. — P. 1170–1177.
15. Horowitz N., Matulonis U.A. New biologic agents for the treatment of gynecologic cancers // Hematol./ oncol. clinics North America. — 2012. — Vol. 26, N 1. — P. 133–156.
16. Lemmon M.A., Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases // Cell. — 2010. — Vol. 141. — P. 1117–1134.
17. Mannelqvist M., Stefansson I.M., Bredholt G. Gene expression patterns related to vascular invasion and aggressive features in endometrial cancer // Am. J. pathol. — 2011. — Vol. 178, N 2. — P. 861–871.
18. Marino M., Galluzzo P., Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription // Curr. Genomics. — 2006. — Vol. 7, N 8. — P. 497–508.
19. Mutter G.L., Lin M.C., Fitzgerald J.T. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers // J. Natl. Cancer Inst. — 2000. — Vol. 92. — P. 924–930.
20. Novel molecular profiles of endometrial cancer — new light through old windows / A. Doll [et al.] // J. Steroid Biochem. & Mol. Biol. — 2008. — Vol. 108. — P. 221–229.
21. Purohita A., Woob L.W. L., Potterb B.V.L. Steroid sulfatase: A pivotal player in estrogen synthesis and metabolism // Mol. Cell. Endocrinol. — 2011. — Vol. 340. — P. 154–160.
22. Rauh-Hain J.A., Del Carmen M.G. Treatment for advanced and recurrent endometrial carcinoma: combined modalities // Oncologist. — 2010. — Vol. 15. — P. 852–861.
23. Thomas C., Gustafsson J.A. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy // Nat. Rev. Cancer. — 2011. — Vol. 11, N 8. — P. 579–608.
24. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // Circ. Res. — 2003. — Vol. 92. — P. 827–839.
25. Wang Y., Hanifi-Moghaddam P., Hane-kamp E.E. Progesterone inhibition of Wnt/beta-catenin signaling in normal endometrium and endometrial cancer // Clin Cancer Res. — 2009. — Vol. 15. — P. 5784–5793.
26. Wnt/B-catenin and sex hormone signaling in endometrial homeostasis and cancer / Y. Wang [et al.] // Oncotarget. — 2010. — Vol. 1, N 7. — P. 674–684.
27. Zhang S., Yu D. PI(3)king apart PTEN's role in cancer // Clin Cancer Res. — 2010. — Vol. 16. — P. 4325–4330.

Сведения об авторах

Гуляева Людмила Федоровна — зав. лабораторией молекулярных механизмов канцерогенеза, д.б.н., профессор; Федеральное государственное бюджетное учреждение «НИИ Молекулярной биологии и биофизики СО РАМН» ул. Академика Тимакова 2 (630117, г. Новосибирск, тел.: 383-334-88-40, Факс: 383-335-98-47, электронная почта: gulyaeva@oramn.ru, lfugulyaeva@ngs.ru)

Красильников Сергей Эдуардович — зав. гинекологическим отделением, д.м.н., профессор; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер; ул. Плеханова, 2, (630108, г. Новосибирск, телефон (383) 343-32-89, электронная почта: krasilnikov@ngs.ru)

Д.Я. Жукова, Г.Н. Ковальская, С.В. Ионушене

ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования
Министерства здравоохранения и социального развития РФ» (Иркутск)

Анализ литературных данных по вопросу клинической эффективности и безопасности антибактериальных лекарственных препаратов свидетельствует о том, что оригинальные и дженерические антибактериальные лекарственные средства иногда существенно различаются как по терапевтической эквивалентности, так и по частоте и выраженности вызываемых ими неблагоприятных побочных реакций.

Ключевые слова: беременность, антибактериальные лекарственные средства, оригинальный препарат, дженерик, терапевтическая эквивалентность, нежелательные побочные реакции

SOME ASPECTS OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ANTIBACTERIAL DRUGS IN PREGNANCY

D.Y. Zhukova, G.N. Kovalskaya, S.V. Ionoushene

Irkutsk state medical academy of postgraduate education, Irkutsk

Analysis of published data on clinical effectiveness and safety of antimicrobial drugs indicates that original and generic antibacterial medicines sometimes significantly differ in the therapeutic equivalence, and in the frequency and severity of side effects.

Key words: pregnancy, anti-bacterial drugs, original drugs, generics, therapeutic equivalence, side effects

Антибиотики — лекарственные средства (ЛС), губительно действующие на бактериальную клетку и применяющиеся для лечения бактериальных инфекций. Значимость данной группы достаточно велика, поскольку около 50 % всех заболеваний человека имеют инфекционную природу, и на долю антимикробных препаратов приходится более 20 % всех лекарственных средств, применяющихся в медицине в настоящее время. Не существует антибиотиков, не вызывающих каких-либо нежелательных побочных реакций, и, согласно данным Всесоюзного центра по изучению побочного действия лекарств, около 35 % всех лекарственных осложнений приходится на антибиотики [3, 4, 10]. Фармакотерапия беременной женщины должна быть обоснованной, щадящей, с минимальным риском для будущей матери и внутриутробного плода. Особенно это

касается антибактериальной терапии. Существуют определенные проблемы применения антибиотиков при беременности, особенно в первом триместре. Считается, что до момента завершения закладки формирования всех органов и систем плода (до 12-й недели беременности), когда чувствительность ткани эмбриона и формирующегося внутриутробного плода к ксенобиотикам высокая, всякое лечение при беременности, включая антибактериальную терапию, нежелательно. Здесь, как никогда, уместно изречение Б.Е. Вотчала: «Лечить слегует торга, когда нельзя не лечить». По истечении этого уязвимого периода допускается назначение некоторых антибиотиков, которые не оказывают прямого повреждающего воздействия на плод. Нередко возникает вопрос — возможно ли применение антибиотиков в первом триместре беременности, в частности, при

Таблица 1

Категории FDA

FDA	Лекарственные препараты (ЛП)
A	ЛП с невыявленным тератогенным действием в клинике и эксперименте (такие препараты практически отсутствуют, условно — Гепарин, Инсулин)
B	Отсутствуют доказательства риска для плода человека. В эксперименте на животных в некоторых исследованиях обнаружен риск для плода, но при адекватных исследованиях у людей он не выявлен (пенициллины, цефалоспорины, макролиды (искл. Кларитромицин), Фузидин, Фосфомидин).
C	Риск для плода не может быть исключен. Результаты исследования на людях недостаточны для точного заключения, в исследованиях на животных выявлен риск для плода. Но ожидаемая польза от применения некоторых препаратов может оправдать их назначения, несмотря на потенциальный риск (Кларитромицин, Фосфомидин, линкосамиды, гликопептиды, карбапенемы, Метронидазол).
D	Убедительные доказательства риска для плода. Однако ожидаемая польза препарата для матери может превысить потенциальный риск для плода (аминогликозиды, фторхинолоны, Хлорамфеникол, Изониазид, Ко-тримоксазол и др.). Некоторые препараты применяют по жизненным показаниям. Женщина должна быть проинформирована о возможных последствиях.
X	Препараты с доказанной тератогенностью в эксперименте и клинике. Применение у беременных не может быть оправданным. Исследования показали наличие высокого риска для плода, превышающего возможную пользу для матери (противоопухолевые АБ, ретиноиды)

хламидийной инфекции, или необходимо ожидать до 12–14 недель. Мнение отечественных и зарубежных ученых по этому вопросу расходятся. Российские ученые считают, что антибактериальная терапия в первом триместре нежелательна, и лечение следует начинать с 12–14 недель [2], в отличие от зарубежных авторов, полагающих, что если антибиотик правильно подобран, применение его в первом триместре безопасно (азитромицин, амоксициллин, эритромицин). Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами — **FDA (Food and Drug Administration)** разработана классификация ЛС по степени риска для плода [3, 13], согласно которой ЛС разделены на 5 категорий — **A, B, C, D, X** (табл. 1).

Согласно другой классификации антибиотиков могут быть разделены на три группы по степени риска неблагоприятного влияния на плод.

АБ НИЗКОГО РИСКА

Пенициллины: Природные — **Бензил-пенициллин, Феноксиметилпенициллин; аминопенициллины** (удобны при внутриутробной инфекции плода — высокая Со в околоплодных водах); **АМО/КК** (но есть риск гепатотоксичности КК для плода); **цефалоспорины:** ЦЕФ-II (чаще **Цефутоксим** при инфекции МВП, НДП); ЦЕФ-III, IV — (при тяжелых инфекциях); **макролиды** — **Эритромицин, Спирамицин, Джозамицин, Азитромицин** (у **Кларитромицина** в эксперименте обнаружена тератогенность).

АБ УМЕРЕННОГО РИСКА

Карбапенемы — как жизнеспасающие АБ; **гликопептиды** (Ванкомицин) — как жизнеспасающие АБ; **Фосфомицин** — осторожно, во II–III триместре однократно при инфекции МВП; **Метронидазол** — как антианаэробный в середине беременности (осторожно!); **линкосамиды** — как альтернативные антианаэробные (если польза значительно превышает риск).

АБ ВЫСОКОГО РИСКА

Тетрациклины — тератогенное действие, повреждение зубов; **Хлорамфеникол** — тератогенное действие, апластическая анемия, синдром серого младенца; **СА, ко-тримоксазол** — антифолатное действие; **Рифампицин** — тератогенное действие; **Аминогликозиды** — врожденная глухота (только по жизненным показаниям); **Фторхинолоны** — артропатии (только по жизненным показаниям); **Нитрофураны** — тератогенное действие, гемолитическая анемия у плода.

Важно, что при назначении антибиотиков беременной женщине необходимо учитывать не только срок беременности, но и эффективность ЛС, фармакоэкономические и качественные характеристики препарата, его происхождение — оригинальное данное ЛС или воспроизведенное (дженерическое). Важно знать, что антибиотики, как любое ЛС, имеют международное непатентованное название (МНН), и торговое, под которым его выпускает фирма-производитель, и одно и то же ЛС может выпускаться

под разными торговыми названиями, так, например, торговые названия **Амоксицилина/клавуланата** (МНН) — **Аугментин, Амоксиклав, Флемоклав, Ранклав**, торговые названия **ципрофлоксацина** (МНН) — **Ципробай, Ципролет, Цифран, Ципринол, Квинтор** и др. Лекарственные препараты бывают **оригинальными** и **дженерическими**.

Оригинальные препараты производятся фармацевтическими фирмами, которые участвовали в разработке и изучении препарата. Для них характерно: высокие показатели качества, эффективности и безопасности; патентование химической формулы, методов синтеза и производства; полный спектр доклинических и клинических исследований; информативная инструкция; их производство осуществляется только по правилам **GMP** («*Good Manufacturing Practice*» — надлежащая производственная практика); высокая стоимость за упаковку.

Дженерики — это воспроизведенные лекарства, которые созданы на основе оригинальных препаратов другими фармацевтическими фирмами. Для них характерно: невысокие показатели качества, эффективности и безопасности; появление на рынке после окончания срока патентной защиты оригинального препарата; отсутствие доклинических и клинических исследований; как правило, малоинформативная инструкция; допускаются в обращение на основании оценки регистрационного досье сокращенного объема и данных биоэквивалентности; производство не всегда осуществляется по правилам GMP; невысокая стоимость за упаковку. Важно то, что эффективность и безопасность дженерических препаратов в значительной степени зависит от степени очистки лекарственного средства при его производстве (что особенно важно для антибиотиков), а также от контроля качества конечного продукта [5, 7]. Несмотря на то, что оригинальный и дженерические препараты содержат одни и те же активные субстанции в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме, терапевтически они часто не бывают эквивалентными. Причинами терапевтической неэквивалентности оригинальных и дженерических ЛП являются качество субстанций (наличие примесей), качество и количество вспомогательных веществ, изменение технологических процессов и оборудование разного уровня при воспроизводстве ЛП (стандарты GMP), упаковочные материалы разного качества [5, 7]. Поэтому нередки случаи, когда на рынке появляются некачественные антибиотики-дженерики. Так, сравнительный анализ качества оригинального **кларитромицина** производства компании «Abbott» и 40 его дженериков из 13 стран Азии и Латинской Америки показал, что в 8 препаратах содержание активного вещества не соответствовало стандартам компании-разработчика; у 28 дженериков количество высвобождающегося при растворении активного компонента было значительно ниже, чем у оригинального, хотя все они имели соответствующую спецификацию; у 24 из 40 был превышен рекомендованный компанией «Abbott» 3%-й лимит посторонних примесей [6, 11]. Такие воспроизведенные препараты **кларитромицина**

будут характеризоваться невысокой эффективностью и большим числом нежелательных побочных реакций по сравнению с оригинальным препаратом. При изучении сравнительной клинической эффективности препаратов **азитромицина** оказалось, что только один из четырех его дженериков проявляет сопоставимую с оригинальным препаратом антибактериальную активность. Исследование, проведенное в Институте фармакологии Санкт-Петербургского ГМУ им. академика И.П. Павлова, показало, что общее количество примесей в популярных в России дженериках **азитромицина** в 3,1 – 5,2 раза превышает таковое в оригинале [6, 8, 9, 11]. Более того, дженерики содержали значительное количество неизвестных примесей и уступали оригиналу по показателю

растворимости. Это может привести к изменению их биодоступности (БД), а следовательно — к изменению концентрации в крови, терапевтической эффективности и переносимости. Существенные отклонения от стандартов качества были продемонстрированы в сравнительном исследовании 34 дженерических препаратов **цефтриаксона**, находящихся на фармацевтическом рынке Соединенного королевства, с **Роцефином**. Стандарты качества, установленные Европейской фармакопеей и Фармакопеей США, были нарушены у 18 из 34 изученных дженериков, в том числе стандарты стерильности — у четырех продуктов и содержание примесей — у пяти продуктов. Ни один из 34 дженериков не отвечал спецификациям фармацевтической компа-

Таблица 2

Антибактериальные лекарственные средства. Оригинальные и дженерические препараты

МНН, оригинальные и дженерические препараты
Амоксициллин – АМОКСИЛ (SmithKlein Beecham Pharmaceuticals, Великобритания); ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ (Yamanouchi, Europe B.V.; Astellas Pharma Europe B.V., Нидерланды); Амоксициллин, Оспамокс, Хиконцил, Амосин
Амоксициллин/клавулат – АУГМЕНТИН (SmithKlein Beecham Pharmaceuticals, Великобритания); Амоксиклав, Флемоклав солютаб, Медоклав, Ранклав
Цефазолин – КЕФЗОЛ (Eli Lilly, Италия); Цефамезин, Цефазолин, Нацеф
Цефуруксим – ЗИННАТ (Glaxo Operations UK Limited, Великобритания); Зинацеф, Аксетин, Кетоцеф
Цефотаксим – КЛАФОРАН (Patheon UK Ltd, Великобритания); Цефотаксима натриевая соль, Цефабол,
Цефтриаксон – РОЦЕФИН (F. Hoffmann – La Roche, Ltd, Швейцария); Лендацин, Азаран, Медаксон, Офрамакс
Цефоперазон ЦЕФОБИД (Pfizer Italia S.r.L., Италия); Медоцеф Цефоперабол, Цефоперус
Сульбактам/ Цефоперазон – СУЛЬПЕРАЗОН (Pfizer США); Сульцеф, Сульперацеф
Цефтазидим – ФОРТУМ (GlaxoSmithKlein, S.p.A. Италия); Цефтазидим-АКОС
Цефепим – МАКСИПИМ (Bristol-Myers Squibb S.r.L., Италия); Максицеф
Имипенем/циластатин – ТИЕНАМ (Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды);
Меропенем – МЕРОНЕМ (AstraZeneca UK Limited, США)
Эртапенем – ИНВАНЗ (Merck Sharp & Dohme B.V., Франция)
Левифлоксацин – ТАВАНИК (Aventis Pharma Deutschland GmbH, Герм.); Флорацид
Ломефлоксацин – МАКСАКВИН (Searle Pharma, США); Ксенаквин, Ломфлос
Моксифлоксацин – АВЕЛОКС (Bayer HealthCare AG, Германия)
Норфлоксацин – НОРОКСИН (Merck & Co, USA – в России оригинальный препарат не зарегистрирован); Нолицин, Норилет, Норбактин, Норфлоксацин, Бактинол
Офлоксацин – ТАРИВИД (Aventis Pharma Deutschland GmbH, Германия; Aventis Pharma Ltd, Индия); Офлоксин, Офлоксацин, Заноцин, Заноцин ОД
Пефлоксацин – АБАКАЛ (Lek d.d., Словения); Пелокс-400, Пелфацин, Пефлоксацин-АКОС
Ципрофлоксацин – ЦИПРОБАЙ (Bayer HealthCare AG, Германия); Ципролет, Ципринол, Квинтор, Медоциприн, Ципрофлоксацин
Азитромицин – СУМАМЕД, СУМАМЕД форте, Зетамакс ретард (Pliva d.d.; Pliva Hrvatska d.o.o/ Pfizer, США.); Азитромицин, Хемомицин, Зитролид, Зи-фактор, Зитромакс
Джозамицин – ВИЛЬПРАФЕН (Yamanouchi Europe B.V. [she Netherlands] manufactured by Yamanouchi Pharma S.p.A., Италия)
Спирамицин – РОВАМИЦИН (Rhône-Poulenc-Rorer, Франция)
Кларитромицин – КЛАЦИД (Abbot S.p.A., Италия, Abbot Franse, Франция); КЛАЦИД СР (Abbot Laboratories Ltd, Великобритания); Клабакс, Криксан, Кларбакт, Фромилид, Фромилид УНО, Кларексид
Мидекамицин – МАКРОПЕН (KRKA d.d., Словения)
Рокситромицин – РУЛИД (Laboratories Roussel-Diamant (Hoechst Marion Roussel), Франция); Рокситромицин Лек, Рокситромицин, Роксид, Роксолит
Клиндамицин – ДАЛАЦИН (Pfizer MFG Belgium N.V. manufactured by Sanico N.V., Бельгия; Pharmacia & Updjon Company, США); Далацин Ц фосфат, Клиндамицин, Клиндацин
Ванкомицин – ВАНКОЦИН (Lilly Pharma Fertigung und Distribution, GmbH & Co, Германия); Ванкомицин ТЕВА, Эдицин, Ванкорус
Тербинафин – ЛАМИЗИЛ (Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, Великобритания; Novartis Health Consumer S.A., Швейцария; Novartis Pharma S.A.S., Франция); Экзифин, Тербизил, Термикон, Медофлоран
Флуконазол – ДИФЛЮКАН (Pfizer, США; Франция); Микосист, Дифлазон, Флукозан, Флюмикон, Флюкостат, Медофлюкон, Микофлюкан, Микомакс

нии Roche для **Роцефина**. В целом у дженерических препаратов было выявлено более 100 нарушений стандартов производителя оригинального препарата [1]. Сравнительные исследования клинической эффективности оригинального **флуконазола** и дженериков показали, что из 30 копий флуконазола, существующих на Российском рынке, **Дифлюкан** (оригинальный **флуконазол**) в отношении *S. albicans* в 2–4 раза эффективнее дженерических препаратов (эффект 1 капсулы дифлюкана равен эффекту 2–4 капсул дженериков). Активность дженериков в отношении клинических изолятов кандид составила 40–50 % от активности оригинального **флуконазола**. Кроме того, частота рецидивов после лечения оригинальным и дженерическими препаратами составила 7,4 % и 17,4 % соответственно [4].

В таблице 2 представлены МНН, торговые названия оригинальных и дженерических антибактериальных ЛС. В связи с отсутствием для некоторых ЛС полной информации, авторы не несут ответственность за абсолютную ее достоверность. Торговые названия оригинальных лекарственных средств (ОЛС) обозначены в таблице заглавными буквами и выделены жирным шрифтом, названия дженерических лекарственных средств (ДЛС) – с заглавной буквы, международные непатентованные названия (МНН) ЛС выделены курсивом. Для ОЛС указаны фирмы-разработчики.

Таким образом, при выборе антибиотика, разрешенного при беременности, необходимо кроме срока беременности учитывать и качество лекарственного препарата, поэтому нередко нужно решать вопрос, что выбрать – дженерик или оригинальный препарат. Дженерики всегда дешевле оригинальных препаратов, но, поскольку выпускают их компании с меньшими финансовыми возможностями, а производственные технологии дженериковых заводов вполне могут быть менее эффективными, то это объясняет более низкое качество препаратов. Это может потребовать применения более высоких доз малоэффективного дженерика для достижения нужного эффекта, что повышает риск нежелательных побочных эффектов и снижает качество лечения. Поэтому «дешевизна» дженерика иногда оказывается мнимой и для пациента может стать более затратной. Если у пациента есть финансовая возможность, лучше лечить оригинальным препаратом. Оптимальный вариант дженериков – дженерики производства развитых стран Восточной Европы, в основном это современные ЛС, у которых срок патентной защиты истек не более 5 лет назад. Дженерики азиатского и российского производства, как правило, являются морально устаревшими, т.к. срок патентной защиты у них истек 10–15 лет назад.

ЛИТЕРАТУРА

1. «Роцефин» [Электронный ресурс] // MED1.RU – Подробно о лекарствах. 2007/2008 – Режим доступа: <http://www.yourkaluga.ru/2220903.htm>. – Загл. с экрана.
2. Акушерство: национальное руководство (Серия «Национальные руководства») / под ред. Э.К. Айламазяна [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
3. Астахова В.А., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. Руководство по фармаконадзору. – М.: Когито-Центр, 2004. – 199 с.
4. Желтикова Т.М., Глушакова А.М. Оценка фунгицидной активности различных системных антимикотиков на грибы рода *Candida in vitro* // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 4. – С. 79–81.
5. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Проблема качества генериков и оценка их соответствия оригинальным препаратам. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 314–320.
6. Карпов О.И. Оригинальные препараты и копии макролидов: тенденции противостояния [Электронный ресурс] // Фарматека: Международный медицинский журнал. – № 3/4. – Реферирована. – Режим доступа: <http://www.Medi.ru/doc/1475170.htm/> - Загл. с экрана.
7. Проблемы качества и терапевтической эквивалентности дженериков / М.Ю. Хубиева [и др.] // Здравоохранение. – 2010. – № 11. – С. 15–27.
8. Решетников О.В., Хрянин А.А. Макролиды в лечении хламидийной инфекции у беременных (эффективность, безопасность, экономичность) // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 16 (1). – С. 23–27.
9. Смоленов И.В., Красильникова А.В. Клиническая и затратная эффективность различных азитромицинов // Фарматека. – 2003. – № 13. – С. 78–87.
10. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии / Под ред. Л.С. Страчунского, А.В. Дехнича. – Смоленск: МАКМАХ, 2008. – Вып. 3. – 429 с.
11. Стецюк О.У., Андреева И.В. Актуальные аспекты применения макролидов при беременности и лактации. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 41–53.
12. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: рук. для врачей. – М.: Боргес, 2008. – 453 с.
13. Федеральное руководство для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система) / Под ред. А.Г. Чучалина. – Вып. XII. – М.: Эхо, 2011. – 956 с.

Сведения об авторах

Жукова Дина Яковлевна – к.м.н., доцент кафедры фармации ИГМАПО (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра фармации, (3952)46-53-86; E-mail: dina41@mail.ru)

Ковальская Галина Николаевна – д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой фармации ИГМАПО (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра фармации, (3952)46-53-86; E-mail: Kovalskaya_gn@mail.ru)

Ионушене Светлана Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры неотложной педиатрии ИГМАПО (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГМАПО, кафедра неотложной педиатрии, (3952)664243; E-mail: ionouche@mail.ru)

И.А. Иловайская

ОПУХОЛЕВЫЕ И НЕОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИПОФИЗА И РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА**ГБУЗ МО Московский Областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва)**

Деятельность репродуктивной системы находится под гипоталамическим и гипофизарным контролем, определяющую роль в развитии и нормальном функционировании гонад играет импульсная секреция ГнРГ и гонадотропинов. Врожденные генетические дефекты, приводящие к центральному гипогонадизму, могут быть выявлены на любом уровне гипоталамо-гипофизарной оси: от нарушения секреции ГнРГ до дефектов структуры гонадотропинов. Большинство выявляемых случаев заболевания спорадические, хотя встречаются и различные пути наследования. Приобретенные гипоталамо-гипофизарные нарушения могут быть органическими и функциональными. Органические виды поражения хиазмально-селлярной области включают различные новообразования ЦНС, локализующиеся в этом регионе (в первую очередь, опухоли гипофиза), последствия хирургического или лучевого вмешательства по поводу этих новообразований, травмы головного мозга, а также аутоиммунные, инфильтративные и другие, более редкие виды заболеваний. Функциональные нейроэндокринные нарушения возникают на фоне отсутствия видимых изменений структуры головного мозга, основными причинами считают избыточные физические нагрузки, стрессы и критическое снижение массы тела.

Ключевые слова: центральный гипогонадотропный гипогонадизм, гонадотропин-рилизинг-гормон, гонадотропины, гипофиз

TUMORAL AND NON TUMORAL PITUITARY LESIONS AND REPRODUCTIVE SYSTEM

I.A. Ilvayskaya

Moscow Regional Research and Clinical Institute named by M.F. Vladimirovsky, Moscow

Activity of reproductive system is under the hypothalamic and hypophyseal control, defining role in development and normal functioning of gonads is played by impulsive secretion of GnRH and gonadotropins. The congenital genetic defects leading to the central hypogonadism can be found at any level of a hypothalamo-hypophyseal axis: from disturbance of secretion of GnRH to structural defects of gonadotropins. The majority of cases are sporadic though various ways of inheritance have also been reported. The acquired hypothalamo-hypophyseal disturbances can be organic and functional. Organic disorders of such lesion include different types of tumors localized at chiasmo-sellar region (first of all, pituitary tumors), consequences of surgical or radial intervention concerning these neoplasms, brain injuries, and also autoimmune, infiltrative and other more rare species of diseases. Functional neuroendocrine disturbances arise against absence of visible changes of structure of a brain, as the main reasons consider superfluous exercise stresses, stresses and critical depression of mass of a body.

Key words: central hypogonadotropic hypogonadism, gonadotropin-releasing-hormone, gonadotropins, pituitary

Нейроэндокринная регуляция репродуктивной функции. Деятельность репродуктивной системы находится под гипоталамическим и гипофизарным контролем, поэтому ее еще называют гипоталамо-гипофизарно-гонадной системой. Ключевым гипоталамическим гормоном, регулирующим репродуктивную функцию, является гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ). Нейроны, секретирующие ГнРГ, определяются в обширной зоне гипоталамуса, простирающейся от преоптической зоны до преаммилярной. Значительные скопления этих нейронов определяются в медиобазальной и преоптической зонах, а также в области лимбической системы (перегородке, гиппокампе, обонятельных луковицах). Общая нейрональная сеть, продуцирующая ГнРГ, содержит от 1500 до 4000 нейронов [21]. В экспериментах на животных моделях было показано, что на разных стадиях онтогенеза требуется активация различного количества нейронов: так, для импульсной секреции ГнРГ и инициации пубертата достаточно функциональной активности около 12 % нормальных нейронов, в то время как для регуляции нормального фер-

тильного цикла необходимо включение 12–34 % нейронов [19]. В любом случае количество имеющихся у здорового человека ГнРГ-продуцирующих нейронов превышает физиологическую потребность. Помимо гипоталамических нейронов, ГнРГ синтезируется в коре головного мозга, плаценте, гипофизе, гонадах [26].

Определяющую роль в развитии и нормальном функционировании репродуктивной системы играет импульсная секреция ГнРГ и ЛГ. Роль пульсового генератора секреции ГнРГ отведена нейронам аркуатных ядер гипоталамуса. Выброс гонадотропинов происходит только после соответствующего импульса ГнРГ гипоталамусом, для нормальной секреции гонадотропинов важны как частота, так и амплитуда импульса ГнРГ. Экспериментальные данные свидетельствуют об автономности и синхронности функционирования клеток пульсового генератора. Импульс ГнРГ происходит каждые 60–90 мин в фолликулиновую фазу и каждые 120–360 мин в лютеиновую фазу менструального цикла [47]. Импульсный характер секреции является генетически запрограммиро-

ванным процессом, за правильное формирование и адекватную работу ГнРГ-продуцирующих нейронов отвечает множество генов, среди которых *KAL1*, *FGFR1*, *KISS1*, *GPR54*, а также ген самого гонадотропин-рилизинг гормона *GnRH* [23]. Важную роль в модуляции секреции ГнРГ играют различные нейропептиды — нейропептид Y (NPY), кортико-тропин-рилизинг-гормон (КРГ), лептин, грелин и β -эндорфин.

Гонадотропины, как и все гликопротеиновые гормоны (к которым еще относятся человеческий хорионический гонадотропин и ТТГ), являются гетеродимерами, которые состоят из двух гликозилированных субъединиц: из общей α -субъединицы, нековалентно связанной со специфической β -субъединицей. Альфа-субъединица гомологична у всех гормонов этой группы и кодируется одним геном (6q12-q21), в то время как β -субъединица различается по строению у всех гормонов и кодируется другими генами, специфичными для каждого гликопротеинового гормона (ЛГ и ХГ — 19q13.32, ФСГ — 11p13, ТТГ — 1p22).

Особенности импульсной секреции ГнРГ обуславливают продукцию различных субъединиц гонадотропинов: редкие импульсы 1 раз в 2–4 часа стимулируют секрецию β -субъединицы ФСГ (ФСГ β), в то время как более частые импульсы стимулируют продукцию общей α -субъединицы и β -субъединицы ЛГ (ЛГ β) [31]. Секреция гонадотро-

пинов, так же, как и гонадолиберина, происходит в импульсном режиме: у здоровых женщин за 4 часа отмечается $4,1 \pm 0,2$ пульса ЛГ и $3,2 \pm 0,1$ пульса ФСГ в фолликулиновую фазу; и $3,1 \pm 0,2$ пульса ЛГ и $3,6 \pm 0,3$ ФСГ в лютеиновую фазу [45]. Для адекватного воздействия гонадотропинов на гонады крайне важна не только правильная цикличность, но и амплитуда их секреции: у здоровой женщины во время импульса концентрация ЛГ обычно увеличивается на 4–6 Е/л, концентрация ФСГ — на 1,7–2,9 Е/л [22].

Активность синтеза и секреции как ГнРГ, так и гонадотропинов по классическому принципу обратной связи зависит от концентраций периферических половых гормонов [2]. В регуляции секреции ГнРГ и гонадотропинов подтверждено существование механизмов «короткой» и «ультракороткой» обратной связи. Например, повышение концентрации ЛГ и ФСГ тормозит выработку ГнРГ [32], повышение концентрации ЛГ и ФСГ приводит к торможению их синтеза и секреции, а повышенная концентрация ГнРГ в гипоталамусе угнетает его собственный синтез и секрецию в портальную систему гипофиза [29].

Врожденные варианты гипогонадотропного гипогонадизма могут быть вызваны генетическими дефектами на любом уровне гипоталамо-гипофизарной оси: от нарушения секреции ГнРГ до дефектов гонадотропинов (табл. 1). Большинство

Таблица 1

Причины врожденного центрального гипогонадизма

Вид нарушения	Клинические проявления (помимо гипогонадизма)
Гипоталамические нарушения, моногенные варианты синдрома Каллмана	
KAL-1, мутации гена <i>KALIG1</i>	Агенезия почки, синкинезия пальцев рук, деформация стопы
KAL-2, мутации гена <i>FGFR1</i>	Расщелина губы и неба, агенезия зубов, атрезия хоан и тугоухость, ВПС, синкинезия пальцев рук, низкорослость
KAL-3, мутации гена <i>PROKR2</i>	Дефекты сращения срединной линии, расщелина губы и неба, гипертелоризм глаз, агенезия почки
KAL-4, мутации гена <i>PROK2</i>	
KAL-5, мутации гена <i>CHD7</i>	Колобома, ВПС, атрезия хоан, задержка роста, глухота
KAL-6, мутации гена <i>FGF8</i>	
Другие гипоталамические нарушения	
Мутации гена рецептора ГнРГ	
Мутации гена <i>GPR54</i>	
Септико-оптическая дисплазия (синдром Morsier) аномалия среднего мозга (мутации гена <i>HESH1</i> ?)	Гипоплазия зрительных нервов, оптической хиазмы, воронки гипофиза, гипоплазия или аплазия <i>septum pellucidum</i>
Мутации гена лептина	Ожирение
Гипофизарные расстройства и нарушения секреции гонадотропинов	
Дефект гена <i>PROP-1</i>	Пангипопитуитаризм
Мутации гена <i>DAX1</i>	Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм и врожденная гипоплазия надпочечников (X-сцепленный тип наследования, встречается только у мальчиков)
Мутации гена альфа-субъединицы	Недостаточность гликопротеиновых гормонов (ТТГ, ЛГ, ФСГ)
Мутации гена бета-субъединицы ХГ	Бесплодие
Мутации гена бета-субъединицы ФСГ	Изолированная недостаточность ФСГ
Мутации гена бета-субъединицы ЛГ	Изолированная недостаточность ЛГ

выявляемых случаев заболевания спорадические, хотя встречаются и различные пути наследования.

Частота так называемого гипоталамического гипогонадизма (т.е. возникающего на фоне врожденного нарушения секреции ГнРГ) составляет 1 : 10 000, у женщин это заболевание встречается в 5 – 7 раз реже, чем у мужчин. Имеются Х-сцепленная, аутосомно-доминантная и аутосомно-рецессивная формы наследования. Сочетание гипоталамического гипогонадизма с аносмией носит название синдрома Каллмана. На сегодняшний день известно шесть моногенных вариантов заболевания, на которые приходится до 30 % описанных случаев [37]. Кроме того, у некоторых пациентов с мутацией *KAL-1*, обнаруживается и мутация в гене *PROKR2* [30], что свидетельствует о полиэтиологичности гипогонадотропного гипогонадизма.

В случае формирования центрального гипогонадизма при отсутствии анатомических повреждений локализации ГнРГ-нейронов и при нормальном обонянии клинический синдром называют «изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом», из причин которого могут быть мутации гена *GPR54* в пределах короткого плеча 19 хромосомы (19p13) с аутосомно-рецессивным типом наследования [28].

К гипоталамической дисфункции с развитием гипогонадотропного гипогонадизма также может приводить низкая концентрация лептина в крови [13]. Strobel с соавт. описали мутацию гена, кодирующего лептин, у трех родственников, страдающих ожирением и гипогонадизмом [46].

В условиях нормальной секреции ГнРГ, причиной центрального гипогонадизма могут быть мутации в гене рецептора ГнРГ, которые передаются по аутосомно-рецессивному пути [42]. Частичная утрата функции рецептора наблюдается также у других G-связанных белковых рецепторов, таких как рецепторы к ТТГ и ЛГ [27]. Выявлено несколько типов замены аминокислот в гене рецептора ГнРГ, которые передаются по аутосомно-рецессивному пути наследования и приводят к снижению связывания ГнРГ со своим рецептором и/или снижению продукции вторичных мессенджеров.

Исследования последних лет показали, что изолированный гипогонадотропный гипогонадизм не является «заболеванием одного поврежденного гена», и, помимо генетических особенностей, важную роль играют и различные внутриклеточные сигнальные системы [41].

Приобретенный гипогонадотропный гипогонадизм может быть органическим и функциональным (табл. 2). К органическим видам поражения хиазмально-селлярной области относятся различные новообразования ЦНС, локализующиеся в этом регионе, последствия хирургического или лучевого вмешательства по поводу этих новообразований, травмы головного мозга, а также аутоиммунные, инфильтративные и другие, более редкие виды заболеваний. Функциональные нейроэндокринные нарушения возникают на фоне отсутствия видимых изменений структуры головного мозга, и в ряде случаев могут быть транзиторными.

Таблица 2
Причины приобретенного центрального гипогонадизма

Органические гипоталамические нарушения
• Разрушение ножки гипофиза • Последствия облучения области гипоталамуса (телегамма- и рентгенотерапия) • Последствия нейрохирургического вмешательства • Опухоли ЦНС, локализующиеся в гипоталамической области (астроцитомы, краниофарингиомы, менингиомы и др.) • Поражение гипоталамуса токсического, инфильтративного, инфекционного и др. генеза
Органические гипофизарные нарушения
• Опухоли хиазмально-селлярной области • Ишемический или геморрагический некроз гипофиза • Последствия облучения области гипофиза (телегамма- и рентгенотерапия, протонотерапия) • Последствия нейрохирургического вмешательства • Лимфоцитарный гипофизит • Синдром «пустого» турецкого седла • Тромбоз кавернозного синуса • Прочие (гемосидероз, инфекционные и инфильтративные заболевания и др.)
Функциональные гипоталамические нарушения
• На фоне стресса • На фоне избыточных физических нагрузок • На фоне критического снижения массы тела

Органические причины центрального гипогонадизма. Из гормонально-активных опухолей гипофиза чаще всего симптомами гипогонадизма сопровождаются пролактиномы (до 95 % случаев) [5]. Стойкая гиперпролактинемия приводит к компенсаторному увеличению продукции дофамина, который является ингибитором не только пролактина, но и ГнРГ, однако на фоне медикаментозной терапии агонистами дофамина наблюдается восстановление нормальной работы репродуктивной функции в 88 – 92 % случаев [5, 44]. У больных с соматотропиномами половые нарушения на фоне сниженной секреции гонадотропинов встречаются в 32 – 87 % случаев [43, 16]. Причинами формирования гипогонадизма при акромегалии могут быть эффекты избытка гормона роста и ИРФ-1 с формированием синдрома поликистозных яичников, повышение содержания пролактина, отмечающееся примерно у 40 % больных, а также эффекты массы опухоли, приводящие к снижению продукции гонадотропинов [6, 16]. Достаточно часто симптомы гипогонадизма развиваются у больных с кортикотропиномами, так как тормозящее влияние на секрецию гонадотропинов оказывает избыточная секреция и кортизола, и тестостерона [18, 24]. В эксперименте было показано, что повышенные стрессиндуцированные концентрации АКТГ также ингибируют ЛГ-стимулированную секрецию эстрадиола [14]. Кроме того, у пациенток с гиперкортицизмом нарушения менструального цикла формируются не только за счет центральной дисрегуляции, но и за счет расстройства периферического синтеза половых стероидов. В любом случае, при гормонально-активных опухолях тактику лечения гипогонадизма определяют только после достижения стойкой ремиссии основного заболевания.

Центральный гипогонадизм может быть результатом аутоиммунного поражения гипофиза — так называемого лимфоцитарного гипофизита, при котором происходит диффузная инфильтрация ткани гипофиза лимфоцитами и лимфоидными элементами с развитием деструкции нормальных гипофизарных клеток. Начальная стадия заболевания проявляется головными болями и зрительными нарушениями, слабостью и утомляемостью; на МР-томограммах головного мозга отмечается увеличение размеров гипофиза с выбуханием верхнего контура [25]. Затем, на более поздних стадиях поражения, может развиваться полное или частичное выпадение функций адено- и/или нейрогофиза [12, 17], в ряде случаев — с формированием «пустого» турецкого седла [25, 26]. Первые случаи лимфоцитарного гипофизита были описаны у женщин во время беременности и в послеродовом периоде, однако в настоящее время есть описания заболевания у женщин в постменопаузе и у мужчин. Маркером аутоиммунного поражения гипофиза считают присутствие в циркулирующей крови антител к поверхностным и/или цитозольным антигенам клеток аденогипофиза [26]. Показано, что антигипофизарные аутоантитела (АГАТ) статистически значимо чаще, чем в здоровой популяции, обнаруживаются при идиопатических вариантах таких гормональных нарушений, как недостаточность гормона роста, гипопитуитаризм, гиперпролактинемия [1, 15, 17, 36], что может быть свидетельством нарушений гуморального аутоиммунитета в формировании репродуктивной дисфункции центрального генеза.

Травмы головного мозга также могут быть причиной центрального гипогонадизма, который фиксируется через 12 мес. после тяжелой черепно-мозговой у 17—21 % пациентов [40, 42].

Синдром Шиена развивается у каждой 4-й женщины после кровопотери во время родов до 800 мл, у каждой 2-й — при кровопотере до 1000 мл и у 2-х женщин из 3-х, перенесших массивную кровопотерю более 1000 мл [7]. Патогенетической причиной заболевания считается ишемический некроз гипофиза, который приводит к гибели клеток аденогипофиза, рассматриваются и возможные аутоиммунные механизмы повреждения: частота обнаружения антигипофизарных антител у пациенток с синдромом Шиена составляет 35 %, что существенно чаще, чем в популяции (до 1 %) [15].

Независимо от этиологии поражения гипофиза, степень нарушения функции гипофиза зависит от объема поврежденной гипофизарной ткани. Клинические проявления той или иной недостаточности тропных гормонов гипофиза возникают, когда необратимо разрушено не менее 70—75 % клеток аденогипофиза. Признаки пангипопитуитаризма развиваются в тех случаях, когда разрушено не менее 90 % клеток.

Функциональная гонадотропная недостаточность является причиной примерно 35 % случаев вторичной аменореи. Условно выделяют три основных варианта функциональной аменореи:

стресс-амеорея, аменорея на фоне избыточных физических нагрузок и аменорея на фоне сниженной массы тела. Причиной заболевания является неорганическое и в большинстве случаев обратимое расстройство импульсной секреции ГнРГ [29]. Функциональная гипоталамическая аменорея возникает на фоне различных видов секреции ГнРГ: описаны снижение частоты импульсов ЛГ, снижение частоты и амплитуды импульсов ЛГ, полное отсутствие импульсов, нормальная импульсная секреция, а также повышение средней частоты импульсов [9, 29]. Диагностическими критериями функциональной гонадотропной недостаточности можно считать аменорею более 6 мес. на фоне низких (< 5 Ед/л) концентраций ЛГ и/или ФСГ при отсутствии признаков органического поражения головного мозга [29].

Патогенез функциональной аменореи при стрессе, избыточных физических нагрузках и потере массы тела сходен, хотя при различных заболеваниях являются ведущими те или иные нарушения секреции нейропептидов, влияющих на секрецию ГнРГ (NPY, КРГ, лептин, грелин и β -эндорфин) [44]. Например, при физических нагрузках и потере массы тела в большей степени наблюдается нарушение секреции NPY, при стресс-индуцированной аменорее и на фоне физических нагрузок — чрезмерная активация КРГ, и т.д. Значительную роль в этиопатогенезе функциональной аменореи играет β -эндорфин, который в избыточных концентрациях подавляет продукцию ГнРГ и таким образом нарушает секрецию ЛГ. При аменорее, индуцированной стрессом и физическими нагрузками, отмечается большее повышение опиодергической активации по сравнению с аменореей на фоне потери массы тела [29].

Клиническая картина центрального гипогонадизма. У женщин с гипогонадизмом отмечают нарушения регулярности менструального цикла по типу олиго/опсоменореи или аменореи (в 100 % случаев), бесплодие, атрофические изменения слизистой гениталий, приводящие к урогенитальным расстройствам (до 70 % случаев), гипоплазия молочных желез (40—60 % случаев), скудное половое оволосение (20—40 %). Кроме того, дефицит эстрогенов приводит к развитию остеопении той или иной степени (86 % пациенток), и дислипидемических нарушений (до 45 % пациенток) [3, 8]. Вазомоторные нарушения, ассоциирующиеся с дефицитом эстрогенов в постменопаузе, возникают при центральном гипогонадизме редко — не более 10 % случаев, однако бывают ярко выраженными и существенно ухудшают самочувствие женщины. Было отмечено снижение качества жизни пациенток с центральным гипогонадизмом, не получающих гормональную терапию половыми стероидами, по сравнению со здоровыми женщинами [4].

Диагностические исследования включают определение содержания эстрадиола в крови (для подтверждения гипоестрогении), определение уровней ФСГ, ЛГ (для исключения гипергонадотропного гипогонадизма) и пролактина (для исключения

гиперпролактинемического гипогонадизма). Обязательно нужно проводить определение уровней ТТГ и св. Т4 для исключения гипотиреоза, который может протекать с симптоматикой репродуктивной дисфункции. Ультразвуковое исследование органов малого таза уточнит исходное состояние матки и яичников, а также будет простым и доступным методом контроля за проводимым лечением. Для пациенток с первичной аменореей обязательно исследование кариотипа для исключения или диагностики генетических отклонений. Учитывая тот факт, что нарушения функции репродуктивной системы могут быть следствием органического поражения гипоталамо-гипофизарных структур, больным с низкими уровнями гонадотропинов показано проведение МРТ головного мозга для уточнения его состояния.

Женщинам с длительностью аменореи более года показано исследование плотности костной ткани, оптимальным методом обследования является дуальная энергетическая рентгеновская абсорбциометрия. По нашим данным, у большинства пациенток (58 %) с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом часто отмечаются сниженные показатели МПК как в шейке бедра, так и в поясничных позвонках, поэтому целесообразно проводить исследование обеих точек скелета. Для пациенток с гипопитуитаризмом более характерно снижение МПК именно в позвоночнике ($-2,5$ SD по Z-критерию у 50 % пациенток), поэтому этот отдел скелета является более важным для оценки [3].

Дополнительные исследования могут включать биохимический анализ крови (определение показателей липидного спектра, ферментов печени, показателей минерального обмена), определение содержания других тропных гормонов гипофиза, а также необходимые лабораторно-инструментальные исследования, направленные на уточнение эндокринных нарушений, сопутствующих гипогонадизму.

Подходы к лечению центрального гипогонадизма. В ряде случаев лечение заболеваний, сопровождающихся гипогонадизмом, приводит к восстановлению менструального цикла, и длительной заместительной терапии половыми гормонами в таких случаях не требуется. При функциональных нейроэндокринных расстройствах для восстановления нормальной менструальной функции необходимо исключение причин возникновения заболевания (ликвидация стресса, исключение физических нагрузок и/или восстановление нормального веса тела). У женщин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом лечение агонистами дофамина в подавляющем большинстве случаев (до 70 % случаев) позволяет добиться полной нормализации репродуктивной функции [5]. В тех случаях, когда восстановить нормальный уровень половых стероидов не удается (после удаления опухолей хиазмально-селлярной области, при синдроме «пустого» турецкого седла и пр.), необходимо назначить эстроген-гестагенную терапию с целью восстановления менструальной функции и предотвращения развития отдаленных последствий

гипоэстрогении. Для женщин репродуктивного возраста с гипогонадотропным гипогонадизмом наиболее приемлемыми являются циклические комбинированные препараты, содержащие 2 мг 17β -эстрадиола и использующиеся для лечения климактерических расстройств в пременопаузе. Показанием к назначению эстроген-гестагенной терапии у этой группы пациенток является необратимое нарушение менструальной функции, отсутствие возможности восстановления менструального цикла. Противопоказания такие же, как при назначении гормональной терапии в пременопаузе.

Оптимальным видом терапии для двухфазного циклического применения является комбинация 2 мг 17β -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона — аналога прогестерона, не теряющего своей активности при пероральном введении: первые 14 дней принимают ежедневно по 1 таблетке, содержащей 2 мг 17β -эстрадиола, и следующие 14 дней — ежедневно по 1 таблетке, содержащей 2 мг 17β -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона.

17β -эстрадиол оказывает положительное влияние на состояние урогенитального тракта, показатели липидного спектра крови и плотность костной ткани в различных отделах скелета. Дидрогестерон не обладает побочными гормональными эффектами, и не оказывает отрицательного влияния на свертывающую систему крови, углеводный и липидный обмен. Более того, применение дидрогестерона в сочетании 17β -эстрадиолом усиливает защитный эффект эстрогенов на костную ткань.

Длительный (более 5 лет) опыт применения 2 мг 17β -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом свидетельствует о высокой эффективности и безопасности такого лечения. На фоне гормонального лечения у женщин существенно снижалось количество жалоб, улучшалось общее состояние, отмечалось статистически значимое снижение содержания холестерина, триглицеридов, ионизированного кальция и ЩФ, повышение МПК в поясничных позвонках на 8—10 % и в проксимальной части бедра до 5—6 % [3, 4, 8, 10].

Эстроген-гестагенную терапию женщинам с гипогонадотропным гипогонадизмом желательно проводить до 50 лет — то есть до возраста предполагаемой менопаузы. После этого рубежа подходы к проведению заместительной гормональной терапии должны быть такими же, как и для всех женщин в климактерическом периоде. Необходимо учесть, что женщины с длительным анамнезом гипогонадизма имеют более высокий риск развития остеопороза и раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний. Продолжить гормональную терапию в возрасте после 50 лет можно с помощью монофазных препаратов, содержащих 1 мг 17β -эстрадиола (например, комбинация 1 мг 17β -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона).

Одной из наиболее важных задач современной клинической эндокринологии является нормализация метаболических изменений, возникающих при недостаточном содержании тех или иных гормонов в организме больного человека. Неполноценность

гормонального баланса может сопровождаться различной симптоматикой, и, в конечном итоге, приводить к значительному ухудшению качества жизни. Гипогонадизм является полиэтиологическим заболеванием, возникающим на фоне различных вариантов нарушений синтеза и секреции гонадотропинов. В большинстве случаев диагноз может быть подтвержден рутинными гормональными исследованиями без проведения специальных фармакодинамических тестов. Эстроген-гестагенная терапия должна проводиться большинству женщин с центральным гипогонадизмом. Своевременная диагностика гипогонадизма и назначение адекватного лечения помогут существенно улучшить качество жизни женщин репродуктивного возраста с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антигипофизарные антитела при идиопатической гиперпролактинемии и пролактиноме / Ю.М. Кеда [и др.] // Иммунология. — 2008. — № 5. — С. 298–301.
2. Бабичев В.Н. Нейроэндокринные эффекты половых стероидов // Успехи физиологических наук. — 2005. — Т. 36, N 1. — С. 54–67.
3. Влияние длительного применения эстроген-гестагенной терапии на массу тела и показатели липидного спектра у женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом / И.А. Иловайская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2009. — Т. 8, № 6. — С. 20–25.
4. Влияние заместительной гормональной терапии на качество жизни пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом / И.А. Иловайская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — Т. 7, № 3. — С. 48–55.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. — Тверь: Три-ада, 2004. — 304 с.
6. Иловайская И.А., Макарова Н.Л. Нарушения репродуктивной системы у больных с акромегалией // Фарматека. — 2008. — № 17. — С. 45–49.
7. Калинин А.С., Ласенецкая Л.С., Торгуя П.М. Синдром Шиена // Воронеж: Изд-во Воронежского университета, 1987. — 159 с.
8. Нарушения метаболизма и их коррекция у женщин с гипогонадотропной аменореей / И.А. Иловайская [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2006. — № 4. — С. 54–57.
9. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы при центральном гипогонадизме у женщин / И.А. Иловайская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — Т. 7, N 5. — С. 22–28.
10. Эффективность заместительной гормональной терапии в лечении женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом / И.А. Иловайская [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 4. — С. 53–56.
11. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity / A. Strobel [et al.] // Nature Genet. — 1998. — Vol. 18. — P. 213–215.
12. Abe T. Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis and infundibulo-panhypophysitis regarded as lymphocytic hypophysitis variant // Brain Tumor Pathol. — 2008. — Vol. 25. — P. 59–66.
13. Ahima R.S. Body fat, leptin, and hypothalamic amenorrhea // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 959–962.
14. Alsop D., Ings J.S., Vijayan M.M. Adrenocorticotrophic hormone suppresses gonadotropin-stimulated estradiol release from zebrafish ovarian follicles // PLoS One. — 2009. — Vol. 4. — P. 63–64.
15. Anti-hypothalamus and anti-pituitary antibodies may contribute to perpetuate the hypopituitarism in patients with Sheehan's syndrome / A. de Bellis [et al.] // Eur. J. Endocrinol. — 2008. — Vol. 158. — P. 147–152.
16. Antipituitary antibodies as pathogenetic factors in patients with pituitary disorders / T. Kikuchi // Endocr J. — 2000. — Vol. 47. — P. 407–416.
17. Antipituitary Antibodies in Dutch Patients with Idiopathic Hypopituitarism / L.C. de Graaff // Horm Res. — 2008. — Vol. 71. — P. 22–27.
18. Breen K.M., Karsch F.J. New insights regarding glucocorticoids, stress and gonadotropin suppression // Front. Neuroendocrinol. — 2006. — Vol. 27. — P. 233–245.
19. Cloning, sequencing, and expression of human gonadotropin releasing hormone / S.S. Kakar [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. — 1992. — Vol. 189. — P. 289–295.
20. Congenital hypogonadotropic hypogonadism in females: clinical spectrum, evaluation and genetics / H. Bry-Gauillard [et al.] // Ann Endocrinol. — Paris, 2010. — Vol. 71, N. 3. — P. 158–162.
21. Conn P.M., Hsueh A.J.W., Crowley W.F. Jr. Gonadotropin-releasing hormone: Molecular and cell biology, physiology, and clinical applications // Fed Proc. — 1984. — Vol. 43. — P. 2351–2361.
22. Cortisol reduces gonadotropin-releasing hormone pulse frequency in follicular phase ewes: influence of ovarian steroids / A.E. Oakley [et al.] // Endocrinology. — 2009. — Vol. 150. — P. 341–349.
23. Crowley W.F. Jr., Pitteloud N., Seminara S. New genes controlling human reproduction and how you find them // Trans Am Clin Climatol Assoc. — 2008. — Vol. 119. — P. 29–37.
24. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism / N. Pitteloud [et al.] // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117. — P. 457–463.
25. Empty sella may be the final outcome in lymphocytic hypophysitis / A. Gutenberg [et al.] // Endocr Res. — 2009. — Vol. 34. — P. 10–17.
26. Empty sella may be the final outcome in lymphocytic hypophysitis / Z. Karaca [et al.] // Endocr Res. — 2009. — Vol. 34. — P. 10–17.
27. Familial gonadotropin-releasing hormone resistance and hypogonadotropic hypogonadism in a family with multiple affected individuals / L.C. Layman [et al.] // Fertil Steril. — 2001. — Vol. 75. — P. 1148–1155.
28. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly / M. Grynberg [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95. — P. 45–48.

29. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations / B. Meczekalski [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* — 2008. — Vol. 24. — P. 4–11.
30. Genetic analysis in patients with Kallmann syndrome: coexistence of mutations in prokineticin receptor 2 and KAL1 / P. Canto [et al.] // *J. Androl.* — 2009. — Vol. 30. — P. 41–45.
31. GnRH pulse frequency modulation of gonadotropin subunit gene transcription in normal gonadotropes — Assessment by primary transcript assay provides evidence for roles of GnRH and follistatin / L.L. Burger [et al.] // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 143. — P. 3243–3249.
32. Gonadotropin-releasing hormone and the control of gonadotrope function / R. Counis [et al.] // *Reprod. Nutr. Dev.* — 2005. — Vol. 45. — P. 243–254.
33. Gonadotropin-releasing hormone neuron requirements for puberty, ovulation and fertility / A.E. Herbison [et al.] // *Endocrinology.* — 2008. — Vol. 149. — P. 597–604.
34. Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study / L. Katznelson [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* — 2001. — Vol. 54. — P. 183–188.
35. Hypogonadotropic Hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54 / N. de Roux [et al.] // *Proc. Natl Acad Sci USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 10972.
36. Immunological and clinical aspects of lymphocytic hypophysitis / A. de Bellis [et al.] // *Clin Sci (Lond).* — 2008. — Vol. 114. — P. 413–421.
37. Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism // *Endocrinol Metab Clin North Am.* — 2007. — Vol. 36. — P. 283–296.
38. Lee V.H., Lee L.T., Chow B.K. Gonadotropin-releasing hormone: regulation of the GnRH gene // *FEBS J.* — 2008. — Vol. 275. — P. 5458–5478.
39. Loss-of-function mutations in the genes encoding prokineticin-2 or prokineticin receptor-2 cause autosomal recessive Kallmann syndrome / A.P. Abreu [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 4113–4118.
40. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury / M. Bondanelli [et al.] // *J. Neurotrauma.* — 2004. — Vol. 21. — P. 685–696.
41. Prabhakar V.K., Davis J.R. Hyperprolactinaemia // *Best. pract. res. clin. obstet. gynaecol.* — 2008. — Vol. 22. — P. 341–353.
42. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury / A. Leal-Cerro [et al.] // *Clin. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 62. — P. 525–532.
43. Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations / A. Gutenberg [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* — 2006. — Vol. 155. — P. 101–107.
44. Santoro N. Update in hyper- and hypogonadotropic amenorrhea // *J. clin. endocrinol. metab.* — 2011. — Vol. 96, N. 11. — P. 3281–3288.
45. The GnRH receptor and the response of gonadotrope cells to GnRH pulse frequency code / R. Counis [et al.] // *Folia Histochem Cytobiol* — 2009. — Vol. 47, N. 5 — P. 81–87.
46. Tsutsumi R., Webster N.J. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction // *J. Endocr* — 2009. — Vol. 56. — P. 729–737.

Сведения об авторе

Иловайская Ирэна Адольфовна — ст.н.с. отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, к.м.н., доцент (129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корпус 9, тел (901) 545 3809, эл. почта irena.ilov@yandex.ru, персональный сайт www.endocrin-help.ru)

И.А. Иловайская

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ**ГБУЗ МО Московский Областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (Москва)**

Гиперпролактинемия является одним из наиболее частых нейроэндокринных расстройств, и поэтому вопросы диагностики и лечения синдрома гиперпролактинемии продолжают оставаться актуальными. Диагностика гиперпролактинемии является непростой задачей, требующей не только определения содержания пролактина, но и определения его фракций с оценкой содержания биоактивного пролактина, тщательного изучения анамнеза, исключения различных соматических, эндокринных и нейроэндокринных нарушений. Лечение патологической гиперпролактинемии требует дифференцированного подхода с учетом клинко-биохимических и рентгенологических данных. Ведущим методом лечения является медикаментозная терапия агонистами дофамина рецепторов. Подходы к диагностике и лечению должны основываться на современных клинических рекомендациях, созданных с учетом доказательной медицины.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, этиология, диагностика, лечение, каберголин, клинические рекомендации

MODERN APPROACH TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF PATHOLOGICAL HYPERPROLACTINEMIA

I.A. Ilvayskaya

Moscow Regional Research and Clinical Institute named by M.F. Vladimirovsky, Moscow

Hyperprolactinemia is one of the most frequent neuroendocrine disorders and consequently questions of diagnostics and treatment of this syndrome continue to remain actual. Diagnostics of hyperprolactinemia is not the simple task demanding not only determination of the prolactin levels, but also measurement of its fractions with an assessment of the bioactive prolactin levels, careful studying of the anamnesis, an exception of various somatic, endocrine and neuroendocrine disturbances. Treatment of a pathological hyperprolactinemia demands the differentiated approach taking into account clinical and biochemical data, and radiological data. A leading method of treatment is medical therapy by agonists of dopamine receptors. Diagnostics and treatment of hyperprolactinemia must be based on modern evidence-based guidelines.

Key words: hyperprolactinemia, etiology, diagnostics, treatment, cabergoline, clinical guidelines

Гиперпролактинемией называют повышение уровня пролактина (ПРЛ) в крови. Синдром гиперпролактинемии — это определенный симптомокомплекс (в первую очередь — нарушения сексуальной и/или репродуктивной сферы), который является следствием хронической патологической гиперпролактинемии. Этот симптомокомплекс также носит название гиперпролактинемического гипогонадизма, что подчеркивает патогенетическую связь гонадных нарушений с длительной гиперпродукцией пролактина. У женщин в соответствии с наиболее характерными клиническими признаками этот синдром также можно назвать синдромом персистирующей галактореи-аменореи.

Гиперпролактинемия выявляется у 15–20 % женщин с вторичной аменореей или олигоменореей. При сексуальной дисфункции у мужчин гиперпролактинемия выявляется примерно в 10 % случаев, а в некоторых исследованиях достигает 20 %, поэтому исследование уровня ПРЛ в крови является важным этапом в диагностике причин импотенции. По последним эпидемиологическим данным, среди женщин в возрасте 25–34 лет регистрируемая заболеваемость гиперпролактинемией составляет 23,9 случаев на 100000 человек в год, и

примерно половина из этих случаев приходится на долю пролактином [20, 25].

Особенности секреции и регуляции ПРЛ. ПРЛ является полипептидным гормоном, секретирующимся в лактотрофах передней доли гипофиза, которые составляют от 11 до 29 % всего клеточного состава аденогипофиза и концентрируются, главным образом, в его заднелатеральной области. У здоровых лиц пролактин участвует в реализации репродуктивной функции, у женщин — участвует в формировании плода, индуцирует и поддерживает лактацию после родов.

Пролактин был впервые выделен в 1970 г. [21], что позволило определить причину синдрома галактореи-аменореи, идентифицировать гиперпролактинемия как самостоятельное заболевание и отличить пролактин-секретирующие опухоли гипофиза от гормонально неактивных новообразований хиазмально-селлярной области.

В настоящее время известны различные изоформы циркулирующего ПРЛ: «малый» (низкомолекулярный, мономерный, биоактивный) ПРЛ с молекулярной массой (ММ) около 23 кДа; гликозилированный ПРЛ с ММ 25 кДа; «большой» ПРЛ (ММ около 50 кДа), возможно состоящий из димерной и тримерной форм; «большой-большой»

(высокомолекулярный) ПРЛ (ММ около 100 кДа), который представляет собой либо тетрамер «малого» ПРЛ, либо «малый» ПРЛ, связанный с иммуноглобулином G [5]. Основные биологические эффекты ПРЛ связывают с активностью именно мономерной низкомолекулярной изоформы; высокомолекулярные изоформы имеют более низкое сродство к рецепторам и, следовательно, обладают незначительной биологической активностью [28].

Секреция ПРЛ находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе агенты: нейромедиаторы и нейропептиды (дофамин, гамма-аминомасляная кислота, серотонин, тиреотропин-рилизинг-гормон, опиаты и др.), а также гормоны периферических эндокринных желез (эстрогены, тиреоидные гормоны) [6]. Главным физиологическим фактором, регулирующим секрецию ПРЛ, является дофамин (ДА), который синтезируется в гипоталамическом тубероинфундулярном дофаминергическом тракте и оказывает ингибирующее действие на синтез и секрецию пролактина, а также пролиферацию лактотрофов.

Секреция ПРЛ контролируется по принципу «короткой» петли обратной связи — т.е. уровни гипоталамического пролактина регулируют секрецию ДА в гипоталамусе. У человека секреция ПРЛ имеет пульсирующий характер без циркадного ритма: значимое повышение уровня ПРЛ отмечается через 60–90 минут после засыпания, сохраняется в течение сна, не связано с определенной стадией сна и происходит независимо от того, когда спит человек — днем или ночью. После пробуждения концентрации ПРЛ в плазме резко уменьшаются, после ночного сна достигают наименьших значений в поздние утренние часы.

Этиология гиперпролактинемии. Синдром гиперпролактинемии может возникать как на фоне различных гипоталамо-гипофизарных заболеваний, так и на фоне других эндокринопатий, а также соматогенных и нервно-психических нарушений [3]. Классификация синдрома гиперпролактинемии по этиологическому принципу представлена в таблице 1.

Клинические проявления гиперпролактинемии. Независимо от этиологии, гиперпролактинемия может сопровождаться гипогонадизмом, бесплодием, галактореей или протекать бессимптомно [12, 31].

У женщин с гиперпролактинемией в типичных случаях отмечаются различные нарушения менструального цикла (первичная или вторичная аменорея 50–60 %, опсоменорея / олигоменорея 28–35 %, ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы 10–15 %), бесплодие (до 70 %), снижение либидо и отсутствие оргазма (25–40 %), галакторея (примерно 70 %).

У мужчин на фоне гиперпролактинемии могут быть снижение или отсутствие либидо и потенции (50–85 %), уменьшение вторичных половых признаков (2–21 %), бесплодие (3–15 %), гинекомастия (6–23 %). Галакторея встречается очень редко (0,5–8 %). Часто причиной для первого посещения врача у большинства мужчин с пролактиномой является снижение остроты зрения и/или ограничение полей зрения. У 15–18 % мужчин с пролактиномами клиническая симптоматика гипогонадизма может отсутствовать, и опухоль выявляется случайно при проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга по другим показаниям.

Помимо нарушения половой и репродуктивной функций, у 40–60 % пациентов с гиперпролакти-

Таблица 1

**Классификация синдрома гиперпролактинемии
(по И.И. Дедову, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцовой, 2004)**

Вид гиперпролактинемии	Причины возникновения
Гиперпролактинемический гипогонадизм	- пролактиномы: макро- и микроаденомы - идиопатическая гиперпролактинемия
Гиперпролактинемия в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями	- гормонально-активные аденомы гипофиза - гормонально-неактивные опухоли и псевдоопухоли sellarной и parasellarной области - синдром «пустого» турецкого седла - системные заболевания с поражением гипоталамо-гипофизарной области (гистиоцитоз, саркоидоз, сифилис, туберкулез и др.) - аномалии сосудов головного мозга - лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия - лимфоцитарный гипофизит
Симптоматическая гиперпролактинемия	- вследствие поражения периферических эндокринных желез - медикаментозная - нервно-рефлекторная - вследствие почечной, печеночной недостаточности - при наследственных заболеваниях «алкогольная» гиперпролактинемия - психогенная - гиперпролактинемия профессиональных спортсменов
Внегипофизарная продукция пролактина	
Бессимптомная гиперпролактинемия (феномен макропролактинемии)	
Сочетанные формы	

немией отмечается различной степени ожирение, нередко сопровождающееся инсулинорезистентностью. Для женщин и мужчин с гиперпролактинемией характерно снижение минеральной плотности костной ткани в позвоночнике [14] и повышение риска переломов, что обычно связывают с длительной гипострогией, однако нельзя исключить и влияние повышенных концентраций пролактина на метаболизм костной ткани [26, 34].

Эмоционально-личностные расстройства (как правило, склонность к депрессии, нарушение сна) отмечается у 20–30 % больных. Жалобы неспецифического характера (повышенная утомляемость, слабость, снижение памяти, боли в области сердца без четкой локализации и иррадиации) наблюдаются у 15–25 % пациентов, и более характерны для больных с гиперпролактинемией неопухолевого генеза.

Диагностика гиперпролактинемии. Показаниями к определению уровня ПРА в сыворотке крови являются: бесплодие, галакторея у женщин и мужчин; нарушение менструальной функции у женщин; снижение либидо, потенции у мужчин; гинекомастия у мужчин; задержка полового развития у девочек и мальчиков; любое образование гипоталамо-гипофизарной области, выявленное при МРТ или КТ; состояние после операции по поводу любого образования гипоталамо-гипофизарной области.

Согласно последним клиническим рекомендациям по диагностике и лечению гиперпролактинемии, выпущенным в 2011 г. группой международных экспертов под эгидой Американского общества эндокринологов, для установления диагноза гиперпролактинемии достаточно однократно определить уровень пролактина в сыворотке крови. В настоящее время с позиций доказательной медицины динамическое тестирование содержания пролактина для диагностики гиперпролактинемии считается нецелесообразным [17]. Однако уровень пролактина выше нормы подтверждает диагноз при условии, что венопункция произведена без излишнего стресса для пациента и с учетом всех возможных физиологических влияний на секрецию пролактина. К ним относятся: медицинские манипуляции, физические упражнения, гипогликемия, стресс (т.ч. и от венопункции), беременность, раздражение соска молочной железы, половой акт (у женщин), прием белковой пищи, курение.

Для минимизации влияний на концентрацию пролактина, забор крови для исследования рекомендуется проводить утром, натощак, у женщин с сохранным менструальным циклом — не позднее 7 дня м/ц и т.д. [3]. При наличии сомнений анализ можно повторить в другой день с 15–20-минутным интервалом для исключения пульсаторных колебаний пролактина [24].

Важным аспектом диагностики патологической гиперпролактинемии является исключение феномена макропролактинемии [33]. Как уже говорилось выше, пролактин обладает молекулярной гетерогенностью. У большинства лиц в общей попу-

ляции (до 80–85 %) в сыворотке крови преобладает мономерная низкомолекулярная, биологически активная фракция пролактина, которая составляет от 60 до 95 % от всего циркулирующего пролактина [13]. В таких случаях существует четкая корреляция между уровнем ПРА и биологической активностью сыворотки крови, и повышение уровня пролактина будет отражать избыточные биологические эффекты пролактина. Однако у некоторых людей (до 10–20 %) преобладающей является высокомолекулярная, биологически неактивная фракция пролактина. В таких случаях уровень мономерного пролактина может быть нормальным, но общее содержание пролактина будет повышенным (за счет макропролактина) и не будет отражать биологическую активность сыворотки крови. Клинически это проявляется отсутствием симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма у женщин или мужчин со стойким повышением уровня пролактина (до 3000–3500 мЕд/л) [8, 13].

Выявить феномен макропролактинемии можно при помощи метода гель-фильтрации с полиэтиленгликолем [2, 8]. По поводу обязательности определения макропролактина пока нет единого мнения экспертов. Согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению гиперпролактинемии, макропролактин советуют определять лицам с бессимптомным повышением уровня пролактина [38]. Однако ряд авторов считают, что исключение макропролактинемии должно проводиться всем пациентам с диагностированной гиперпролактинемией [23, 35]. Действительно, в нашей практике встречались случаи сочетания феномена макропролактинемии с бесплодием неэндокринного генеза или с гормонально неактивными микроаденомами гипофиза [4]. Чтобы избежать лишних диагностических процедур и неоправданного лечения, мы обычно проводим исследование макропролактина у всех пациентов с гиперпролактинемией. Если мономерный пролактин является преобладающей фракцией, и отмечается его повышение в сыворотке крови — используются стандартные методы диагностики и лечения гиперпролактинемии. Если макропролактин является преобладающей фракцией, и уровень мономерного пролактина не повышен — коррекции уровня пролактина не проводится, в случае репродуктивной дисфункции проводится поиск других причин заболевания. Если макропролактин является преобладающей фракцией, и при этом отмечается повышение уровня мономерного пролактина — проводится стандартный поиск причин гиперпролактинемии, но в дальнейшем при назначении лечения проводится определение уровня не общего, а только мономерного пролактина.

При выявлении нефизиологической гиперпролактинемии (т.е. уровня повышения биоактивного пролактина) настоятельно рекомендуется исключить медикаментозные причины, почечную недостаточность, гипотиреоз, опухоли хиазмально-селлярной области.

Гиперпролактинемия является частым побочным эффектом различных типичных и атипичных

Фармакологические препараты, приводящие к повышению уровня пролактина

Фармакологическая группа	Препараты
Антагонисты рецепторов ДА	Нейролептики из групп фенотиазина (терален, тизерцин, неупелтил, мажептил, меллерил, сонапакс, аминазин, трифтазин), бутирофенона (бенперидол, дроперидол, галоперидол, галопер, сенорм), тиоксантена (хлорпротиксен, флюанксол, клопиксол), бензамидов (сульпирид, эглонил), дифенилбутилпиперидина (пимозид). Противорвотные средства: домперидон (домперон, мотилиум), метоклопрамид (реглан, церукал)
Исчерпывающие запасы ДА	Резерпин
Ингибиторы синтеза ДА	Метилдопа, карбидопа, леводопа, бенсеразид (мадопар)
Тормозящие секрецию ДА в срединном возвышении	Опиаты, морфин, героин, кокаин
Антагонисты гистаминовых H ₂ -рецепторов	Циметидин (гистодил, тагамет, симесан), ранитидин (гистак, зантак, раниберл, ранитин), фамотидин (гастросидил, квамател, ульфамид)
Трициклические антидепрессанты, ингибиторы МАО	Амитриптилин, анафранил, доксепин, мелипрамин (импрамин), аурорикс
Эстрогены	Гормональные контрацептивы
Стимуляторы серотонинергической системы	Амфетамины, галлюциногены
Антагонисты кальция	Верапамил

нейролептиков, а также ряда других препаратов, влияющих на активность секреции и/или действия дофамина [41]. Препараты, способствующие повышению уровня пролактина, представлены в таблице 2.

Умеренная гиперпролактинемия, которую могут иметь некоторые пациенты с почечной недостаточностью, объясняют в первую очередь нарушением клиренса пролактина [27].

Частота гиперпролактинемии при манифестном гипотиреозе составляет 35 % случаев, и при субклиническом — 22 %, при этом на фоне назначения адекватных доз тиреоидных гормонов отмечается достижение не только эутиреоза, но и нормопролактинемии [46]. Поэтому при выявлении гиперпролактинемии обязательно проводят определение концентраций свободного тироксина (св. Т₄) и тиреотропного гормона (ТТГ), а при подтверждении гипотиреоза необходимо решать вопрос о дальнейшем лечении гиперпролактинемии только после нормализации уровня ТТГ.

После исключения приема пролактин-стимулирующих препаратов, гипотиреоза и ХПН, целесообразно выполнить МРТ головного мозга. Целью визуализации гипофиза является выявление в первую очередь объемного образования хиазмально-селлярной области значительных размеров (т.е. выходящих за пределы турецкого седла), так как в этом случае будет необходимо следить не только за уровнем пролактина, но и за размерами опухоли. Методом выбора визуализации является МРТ головного мозга с контрастированием гадолинием. При наличии макроаденомы гипофиза необходимо уточнить наличие влияния опухоли на хиазму, для чего проводятся исследование глазного дна и периметрия.

Хотя по уровню пролактина нельзя с уверенностью судить о генезе гиперпролактинемии, тем не менее, известно, что концентрации ПРЛ в сыворотке крови более 10 000 мкЕд/мл более характерны

для макропролактином, от 3000 до 10 000 мкЕд/мл — для микропролактином, и содержание ПРЛ менее 3000 мкЕд/мл можно увидеть при всех остальных причинах гиперпролактинемии. Самые высокие концентрации пролактина в сыворотке крови наблюдаются у больных с макропролактиномами размерами более 3 см. У пациентов с гормонально-неактивными макроаденомами гипофиза из-за снижения уровня дофамина вследствие дисфункции гипофизарной ножки также может развиваться гиперпролактинемия, однако показатели уровня пролактина в большинстве случаев не превышают 2000 мЕд/л [1, 18]. Уровень пролактина в таких случаях является дифференциально-диагностическим маркером, отличающим пролактин-секретирующую опухоль от гормонально неактивной, что принципиально важно для выбора дальнейшей тактики лечения. Однако в ряде случаев, при очень высоких концентрациях пролактина в сыворотке крови (более 100 000 мЕд/л) в результате особенностей иммунорадиометрического исследования можно получить ложно заниженные значения концентрации пролактина — так называемый «хук-эффект». Для того чтобы исключить потенциальный «хук-эффект», строго рекомендуется проводить исследование уровня пролактина с разведением сыворотки 1 : 100 у пациентов, имеющих макроаденому гипофиза размерами более 2,5 см и нормальный или умеренно повышенный уровень пролактина [22].

В качестве дополнительных диагностических методов целесообразно проводить УЗИ матки и яичников с интравагинальным датчиком (при клиническо-биохимических признаках синдрома поликистозных яичников, отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе). У мужчин с гиперпролактинемией и отсутствием гипоталамо-гипофизарных повреждений необходимо проведение УЗИ предстательной железы с трансректальным датчиком для исключения хронического простата-

тата. Для уточнения состояния костной ткани при длительности гиперпролактинемии более года целесообразно проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA).

Лечение гиперпролактинемии. Целями лечения синдрома гиперпролактинемии являются:

- нормализация уровня пролактина и регресс симптоматики, возникающей вследствие гиперпролактинемии (восстановление менструальной функции (у женщин), сексуальной функции, фертильности, восполнение дефицита костной массы и пр.);

- при наличии пролактиномы — достижение контроля над массой опухоли (уменьшение ее объема, сохранение / восстановление зрительной функции, уменьшение / исчезновение неврологической симптоматики, связанной с опухолью гипофиза, и пр.).

В настоящее время **применение агонистов дофаминовых рецепторов является методом выбора лечения гиперпролактинемии как опухолевого, так и неопухолевого генеза** [17]. Эффективность агонистов дофаминовых рецепторов доказана как в отношении нормализации уровня пролактина и восстановлении фертильности, так и в отношении воздействия на опухолевую массу пролактином.

Препараты, способные снижать секрецию ПРЛ, можно разделить на 2 группы: производные алкалоидов спорыньи (эрголиновые) и не относящиеся к производным алкалоидов спорыньи (не-эрголиновые) [34]. Первые включают в себя препараты короткого действия (2-бromo- α -эргокриптина и 2-бromo- α и β -эргокриптина) и длительного, селективного действия (каберголин). Ко второй группе относят производное трициклических бензогуанолинов, синтезированное специально для снижения уровня ПРЛ (хвинаголид — не нашел широкого применения в России).

Бромокриптин стал первым полусинтетическим алкалоидом спорыньи, который широко применялся в клинической практике с 1972 года до конца прошлого века. Уменьшение уровня ПРЛ начинается через 1–2 часа после приема препарата, снижение концентрации ПРЛ более, чем на 80 % от исходного уровня, отмечается через 5–10 часов и сохраняется в течение 8–12 часов. Средняя терапевтическая доза бромокриптина составляет от 5 до 10 мг/сут. Из побочных действий у больных отмечается наличие легкой тошноты или, реже, головокружения, слабости или рвоты, в редких случаях может отмечаться ортостатическая гипотония, которая иногда приводит к коллапсу; поэтому в первые дни лечения рекомендуется контролировать артериальное давление. Кроме того, имеются сообщения о наличии запора, сонливости, головных болей и, реже, спутанности сознания, психомоторного возбуждения, галлюцинаций, дискинезий, сухости во рту, судорог в ногах и аллергических кожных реакций во время приема. Обычно эти побочные действия зависят от дозы препарата.

Каберголин — препарат с селективной активностью по отношению именно дофаминовых

рецепторов второго типа (D_2 -рецепторов) лактотрофов, который вошел в широкую клиническую практику в 90х годах XX века [16]. Препарат обладает пролонгированным действием — снижение уровня ПРЛ в плазме крови отмечается через 3 часа после приема и сохраняется в течение 7–28 дней у пациентов с гиперпролактинемией. Начальная доза каберголина (оригинальный препарат Достинекс) составляет 0,5 мг (1 таблетка) в два приема (1/2 таблетки 2 раза в неделю) в вечерние часы с приемом пищи. Контроль уровня ПРЛ проводится через 4 недели с последующей титрации дозы при необходимости: если уровень ПРЛ не нормализовался, недельную дозу увеличивают на 0,5 мг с интервалом в 4 недели до тех, пока не будет отмечаться нормализация уровня пролактина. Обычно средняя терапевтическая доза составляет 0,5–1,5 мг в неделю. При назначении более высоких доз препарат можно принимать чаще, чем 2 раза в неделю. Из побочных эффектов встречаются тошнота, головная боль, снижение артериального давления, головокружение, боли в животе, диспептические явления, слабость, запоры. Обычно эти симптомы умеренно или слабо выражены, появляются в течение первых двух недель приема и в дальнейшем проходят самостоятельно, не являясь основанием для прекращения лечения.

Различные исследования эффективности и переносимости бромкриптина и каберголина показали убедительные преимущества последнего. По сравнению с бромкриптином каберголин в стандартных дозах чаще вызывает нормализацию уровня пролактина и уменьшение опухоли гипофиза как при микро-, так и при макропролактиномах (микропролактиномы 57–60 % и 90–93 % соответственно; макропролактиномы 45–50 % и 82–88 % соответственно), восстановление фертильности (73–75 % и 82–88 % соответственно). При этом побочные эффекты встречаются на фоне применения бромкриптина чаще, чем при приеме каберголина (17–23 % и 3–7 % соответственно) [7, 10, 16, 43]. Все эти данные позволили сформулировать несколько строгих (обязательных) рекомендаций по лечению гиперпролактинемии, которые имеют высокий уровень доказательности [17]:

- препаратом выбора лечения среди агонистов дофаминовых рецепторов является каберголин (оригинальный препарат — Достинекс);

- при отсутствии нормализации уровня пролактина, сохраняющихся симптомах и/или отсутствии значимого уменьшения размеров опухоли на стандартных дозах дофаминиметиков рекомендовано увеличение дозы препарата, а не хирургическое вмешательство;

- пациентов, резистентных к бромокриптину, рекомендовано переводить на лечение каберголином (Достинексом).

Если женщина заинтересована в беременности, обычно рекомендуют планировать зачатие через 12 месяцев после нормализации уровня пролактина и восстановления двухфазного менструального цикла, в течение этого времени женщина должна

использовать барьерные методы контрацепции [3]. Длительный опыт использования каберголина (Достинекс) позволяет с уверенностью сказать, что он не обладает абортивным или тератогенным действием, в ходе различных исследований не было получено данных о неблагоприятном воздействии каберголина на плод и/или течение беременности [29, 36, 44]. Более того, было показано, риск симптоматического увеличения опухоли гипофиза во время беременности у женщин, получавших каберголин до беременности, является минимальным и составляет 0–10 %. Поэтому допускается зачатие на фоне приема селективного агониста дофамина каберголина (Достинекс), особенно при резистентности или непереносимости бромокриптина. Ранее существовавшая рекомендация «перед предполагаемым зачатием переходить на прием бромокриптина и планировать беременность на фоне приема именно этого препарата» с современных позиций является уже неактуальной.

После беременности нет противопоказаний для грудного вскармливания. Обсервационные исследования показали положительное влияние беременности на состояние пациенток с пролактиномами: после родов часто наблюдаются более низкие уровни пролактина по сравнению с периодом до беременности, и у 17–37 % пациенток после родов отмечается спонтанная ремиссия заболевания [30, 32]. Если у женщины после окончания грудного вскармливания не восстанавливается менструальный цикл — проводится МРТ головного мозга и определение уровня пролактина, после чего решается вопрос о возобновлении медикаментозной терапии. Если женщина не кормит ребенка грудью после родов, можно сразу возобновить прием агонистов дофамина рецепторов, однако выполнять МРТ головного мозга целесообразно не раньше, чем через 6 мес. после родов. Гипофиз во время беременности подвергается физиологической гиперплазии и восстанавливается в привычных размерах в течение 6 мес. после родов. При более ранней визуализации эти изменения могут быть ошибочно приняты за отрицательную динамику размеров опухоли [37, 44].

За длительный период наблюдения показано, что микропролактиномы даже без лечения не увеличиваются в размерах [9], поэтому больным микропролактиномами динамический контроль МРТ головного мозга целесообразно проводить не чаще 1 раза в год. При макропролактиномах контроль проводят чаще — для оценки эффективности лечения через 3–6 месяцев, затем 1 раз в 6–12 мес. Уровень ПРЛ при подборе дозы дофаминомиметиков контролируют ежемесячно, после достижения нормопролактинемии — 1 раз в 6–12 мес.

На фоне длительного лечения высокими дозами дофаминомиметиков, — такими, как применялись в лечении больных с паркинсонизмом, — описано развитие вальвулопатий, однако в отношении больных с пролактиномами, получающими эти препараты, данные остаются противоречивыми [11]. Тем не менее, если пациенты длительно полу-

чают каберголин в дозе 3 мг и более, целесообразно регулярное проведение эхокардиографии [12, 31].

Вопрос о возможности прекращения лечения агонистами дофамина рецепторов в настоящее время тоже является открытым. Частота ремиссии синдрома гиперпролактинемии после отмены агонистов дофамина рецепторов после 2–5 лет лечения составляет в среднем 21 %; стойкая нормопролактинемия после лечения каберголином отмечается в 2 раза чаще, чем после лечения бромокриптином; при идиопатической гиперпролактинемии случаи прекращения лечения отмечаются чаще, чем при микро- и макропролактиномах (32–40 %, 21–36 % и 8–16 % соответственно) [31, 38, 42]. По данным мета-анализа, вероятность ремиссии заболевания наиболее высока после лечения каберголином длительностью не менее 2-х лет [42]. Среди предикторов ремиссии гиперпролактинемии после отмены медикаментозного лечения называют также концентрации пролактина менее 162 мЕд/л, достигнутых в ходе лечения, и уменьшение размера опухоли менее 3 мм в диаметре [38]. В рекомендациях по диагностике и лечению гиперпролактинемии 2011 г. говорится о том, что после периода лечения не менее 2-х лет возможно пробное прекращение приема дофаминомиметиков у пациенток с нормальным содержанием уровня пролактина и отсутствии опухолевой ткани по данным МРТ, однако эта рекомендация не является обязательной и имеет низкий уровень доказательности [17].

На фоне лечения дофаминомиметиками описаны случаи кровоизлияния в опухоль гипофиза, которые происходят в первую очередь при опухолях значительных размеров, и при резком снижении дозы препарата [15, 48]. Поэтому уменьшение дозы дофаминомиметиков, особенно при макропролактиномах, должно происходить постепенно — в случае каберголина на 0,25 мг (¼ таб.) в неделю.

Нейрохирургическое лечение в настоящее время не является методом выбора для больных с пролактиномами. Показаниями к оперативному лечению ПРЛ-секретирующих аденом гипофиза являются опухоли, рефрактерные к терапии агонистами дофамина рецепторов; и полная непереносимость агонистов дофамина. Даже опухоли, прорастающие сфеноидальный синус, со значительным супраселлярным распространением, с признаками компрессии перекреста зрительных нервов успешно поддаются медикаментозному лечению в достаточно короткие сроки [1]. Рефрактерными к дофаминомиметикам называют те случаи, когда на фоне лечения в высоких дозах (каберголин 5 мг в неделю и более) не отмечается снижение уровня пролактина и уменьшения объема опухоли на 25 % от исходного.

Показаниями к лучевой терапии пролактином является большой остаточный объем опухолевой ткани после операции, а также наличие противопоказаний к оперативному лечению или отказ больного от хирургического лечения при неэффективности и непереносимости медикаментозной терапии. Ограничениями для проведения облуче-

ния являются размеры опухоли не более 3—4 см и расстояние от верхнего края опухоли до хиазмы не менее 3 мм (чтобы избежать лучевого повреждения зрительных нервов) [39].

В последнее время идет поиск новых фармакологических агентов, которые могли бы применяться для лечения пролактином, рефрактерных к агонистам дофаминовых рецепторов. Имеется положительный опыт применения темозоломида в лечении агрессивных опухолей гипофиза, в том числе и дофаминорезистентных пролактином [48]. Возможно, этот препарат будет включен в алгоритмы лечения этого вида опухолей гипофиза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперпролактинемия является одним из наиболее частых нейроэндокринных расстройств, и поэтому вопросы диагностики и лечения синдрома гиперпролактинемии продолжают оставаться актуальными. Создание группой международных экспертов клинических рекомендаций по диагностике и лечению гиперпролактинемии на основе доказательной медицины подчеркивает важность этой проблемы [17]. Диагностика гиперпролактинемии является сложной задачей, требующей не только определения содержания пролактина, но и определения его фракций с оценкой содержания биоактивного пролактина, тщательного изучения анамнеза, исключения различных соматических, эндокринных и нейроэндокринных нарушений. Лечение патологической гиперпролактинемии требует дифференцированного подхода с учетом клинко-биохимических, рентгенологических данных, и ведущим методом лечения является медикаментозная терапия агонистами дофаминовых рецепторов. Современные лекарственные средства с длительным и селективным действием (такие как каберголин) позволяют достичь нормализации уровня пролактина, восстановления репродуктивной функции и — при необходимости — уменьшения размера опухоли у подавляющего большинства пациентов с патологической гиперпролактинемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Л.И. Клинико-морфологические особенности и результаты медикаментозного и хирургического методов лечения пролактин-секретирующих макроаденом гипофиза: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2012. — 40 с.
2. Гиперпролактинемия. Современные подходы и старые проблемы / И.И. Дедов [и др.] // Вестник репродуктивного здоровья. — 2009. — № 2 (июнь). — С. 2—8.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Классификация, патогенез, клиника синдрома гиперпролактинемии: Синдром гиперпролактинемии. — М. — Тверь: ООО «Триада», 2004. — С. 121—185.
4. Диагностика и терапия умеренных форм гиперпролактинемии / И.А. Иловайская [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 4. — С. 19—22.

5. Иловайская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина. Молекулярные формы пролактина // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 6. — С. 3—6.
6. Иловайская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 5. — С. 42—45.
7. Иловайская И.А., Молитвослова Н.Н., Марова Е.И. Пролонгированный агонист дофамина каберголин в лечении нейроэндокринных заболеваний // Клиническая фармакология и фармакотерапия. — 2002. — № 2. — С. 90—93.
8. Клинические и лабораторные аспекты феномен макропролактинемии / Г.А. Мельниченко [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2007. — № 3. — С. 52—54.
9. Результаты длительного наблюдения за больными с умеренной гиперпролактинемией / Г.А. Мельниченко [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 2002. — Т. 48, № 3. — С. 18—21.
10. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea / J. Webster [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 904—909.
11. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas / C.L. Boguszewski [et al.] // Pituitary. — 2012. — Vol. 15, N 1. — P. 44—49.
12. Advances in the treatment of prolactinomas / M.P. Gillam [et al.] // Endocr. Rev. — 2006. — Vol. 27. — P. 485—534.
13. Alfonso A, Rieniets K.I., Vigersky R.A. Incidence and clinical significance of elevated macroprolactin levels in patients with hyperprolactinemia // Endocr Pract. — 2006. — Vol. 12, N 3. — С. 275—280.
14. Bone density in women with prolactinoma treated with dopamine agonists / E.C. Naliato [et al.] // Pituitary. — 2008. — Vol. 11, N 1. — P. 21—28.
15. Bromocriptine or cabergoline induced pituitary apoplexy: Rare but life-threatening catastrophe / P. Singh [et al.] // J. Hum. Reprod. Sci. — 2011. — Vol. 4, N 1. — P. 59.
16. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis / V. dos Santos Nunes [et al.] // Pituitary. — 2011. — Vol. 14, N 3. — P. 259—265.
17. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline / S. Melmed [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96, N 2. — P. 273—288.
18. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified nonfunctioning pituitary macroadenoma / N. Karavitaki [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 2006. — Vol. 65. — P. 524—529.
19. Effects of cabergoline on pregnancy and embryo-fetal development: retrospective study on 103 pregnancies and a review of the literature / G. Stalldecker [et al.] // Pituitary. — 2010. — Vol. 13, N 4. — P. 345—350.

20. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J.A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2010. — Vol. 72. — P. 377–382.
21. Frantz A.G., Kleinberg D.L. Prolactin: evidence that it is separate, from growth hormone in human blood // *Science*. — 1970. — Vol. 13, N 170 (3959). — P. 745–747.
22. Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect' / M. Fleseriu [et al.] // *J. Neurooncol.* — 2006. — Vol. 79, N 1. — P. 41–43.
23. Gibney J., Smith T.P., McKenna T.J. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 3927–3932.
24. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas / F.F. Casanueva [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2006. — Vol. 65. — P. 265–273.
25. High prevalence of pituitary adenomas: a crosssectional study in the province of Liege, Belgium / A.F. Daly [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 4769–4775.
26. High prevalence of radiological vertebral fractures in women with prolactin-secreting pituitary adenomas / G. Mazziotti [et al.] // *Pituitary*. — 2011. — Vol. 14, N 4. — P. 299–306.
27. Holley J.L. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease // *Adv. Chronic Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 11, N 4. — P. 337–341.
28. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay / A. Glezer [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 1048–1055.
29. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas / M. Ono [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95, N 6. — P. 2672–2679.
30. Is pregnancy the best treatment for perprolactinaemia? / P.G. Crosignani [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1989. — Vol. 4, N 8. — P. 910–912.
31. Klibanski A. Clinical practice. Prolactinomas // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 1219–1226.
32. Long-term follow-up of patients with hyperprolactinaemia / W.J. Jeffcoate // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 1996. — Vol. 45, N 3. — P. 299–303.
33. Lu C.C., Hsieh C.J. The importance of measuring macroprolactin in the differential diagnosis of hyperprolactinemic patients // *Kaohsiung J. Med. Sci.* — 2012. — Vol. 28, N 2. — P. 94–99.
34. Martin N.M., Tan T., Meeran K. Dopamine agonists and hyperprolactinaemia // *BMJ*. — 2009. — Mar 3. — Vol. 338. — P. 381.
35. McKenna T.J. Should macroprolactin be measured in all hyperprolactinaemic sera? // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2009. — Vol. 71. — P. 466–469.
36. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinaemic women / M. Lebbe [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2010. — Vol. 73, N 2. — P. 236–242.
37. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum. MR assessment / H. Dinç [et al.] // *Acta Radiol.* — 1998. — Vol. 39, N 1. — P. 64–69.
38. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy / A. Colao [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2007. — Vol. 67, N 3. — P. 426–433.
39. Radiotherapy for prolactin-secreting pituitary tumors / L.J. Sheplán Olsen [et al.] // *Pituitary*. — 2011. — Sep. 27, 16 2011, DOI: 10.1007/s11102-011-0348-6
40. Rains C.P., Bryson H.M., Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation // *Drugs*. — 1995. — Vol. 49, N 2. — P. 255–279.
41. Recent clinical aspects of hyperprolactinemia induced by antipsychotics / W. Milano [et al.] // *Rev. Recent. Clin. Trials*. — 2011. — Vol. 6, N 1. — P. 52–63.
42. Recurrence of hyperprolactinaemia following discontinuation of dopamine agonist therapy in patients with prolactinoma occurs commonly especially in macroprolactinoma / T.M. Barber [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2011. — Vol. 75, N 6. — P. 819–824.
43. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy / A. di Sarno [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 11. — P. 5256–5261.
44. Size and shape of the pituitary gland during pregnancy and post partum: measurement with MR imaging / A.D. Elster [et al.] // *Radiology*. — 1991. — Vol. 181, N 2. — P. 531–535.
45. Temozolomide in the management of dopamine agonist-resistant prolactinomas / B.C. Whitelaw [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. — 2012. — Vol. 76, N 6. — P. 877–886.
46. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism / Z. Hekimsoy [et al.] // *Endocr. J.* — 2010. — Vol. 57, N 12. — P. 1011–1015.
47. Vertebral fractures in males with prolactinoma / G. Mazziotti [et al.] // *Endocrine*. — 2011. — Vol. 39, N 3. — P. 288–293.
48. Watt A., Pobereskin L., Vaidya B. Pituitary apoplexy within a macroprolactinoma // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 4, N 11. — P. 635–641.

Сведения об авторе

Иловайская Ирэна Адольфовна – ст.н.с. отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, к.м.н., доцент (129110, Москва, ул. Щепкина 61/2, корпус 9, тел (901) 545 3809, эл. почта irena.ilov@yandex.ru, персональный сайт www.endocrin-help.ru)

Н.А. Неронова ¹, Е.В. Симонова ², Е.А. Жигалова ², Ю.М. Бардаева ²**СОСТОЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ПОЛОВЫХ ПАРТНЕРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МОЧЕПОЛОВОМ ТРИХОМОНИАЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**¹ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН (Иркутск)²ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

Трихомонадная инфекция представляет научную, клиническую, диагностическую проблему в дерматовенерологии, урологии, акушерстве и гинекологии. Эта инфекция у женщин и мужчин часто является причиной осложнений со стороны мочеполового тракта, таких, как уретриты, циститы, простатиты, послеабортные инфекции, преждевременные роды. Данный литературный обзор показал, что, несмотря на достаточное количество научных работ, освещающих вопросы влияния урогенитального трихомониаза на микрофлору мочеполового тракта как мужчин, так и женщин, на сегодняшний день нет работ, посвященных особенностям микроэкологии мочеполового тракта на фоне хронического трихомониаза у половых партнеров. Между тем, этот вопрос, несомненно, представляет как научный, так и практический интерес и нуждается во всестороннем изучении.

Ключевые слова: трихомониаз, *T. vaginalis*, микрофлора

UROGENITAL TRACT MICROFLORA IN SEXUAL PARTNERS WITH CHRONIC GENITOURINARY TRICHOMONIASISN.A. Neronova ¹, E.V. Simonova ², E.A. Zhigalova ², Yu.M. Bardaeva ²¹Scientific Centre of the of Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk²Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Trichomonas infection is a scientific and clinical problem in dermatology, urology, obstetrics and gynecology. This infection in men and women is often causes to urethritis, cystitis, prostatitis, post-abortion infection, premature labor and other diseases. This literature review has shown that in spite of a lot of numbers of scientific data concerning the impact of trichomoniasis to urogenital bioecology of both men and women, there is no enough data about influence of trichomoniasis to urinary microecology in sexual partners. Meanwhile, this question is in the field of scientific and applied interest and need to be studied.

Key words: trichomoniasis, *T. vaginalis*, urinary microflora

В настоящее время одной из важнейших медико-социальных проблем является инфекционная патология репродуктивной системы. Существенное место в структуре данной патологии занимает мочеполовой трихомониаз. Так, по данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется не менее 174 млн. больных урогенитальным трихомониазом (УТ). В РФ численность ежегодно фиксируемых больных инфекциями, передающимися преимущественно половым путем (ИПППП), составляет более 2 млн, и среди них больше всего лиц с трихомонадной инфекцией. Примерно у 1/3 женщин и значительного числа мужчин урогенитальный трихомониаз протекает бессимптомно, в связи с чем его эпидемиологическое значение часто недооценивается. Между тем, это заболевание этиологически значимо для развития воспалительных заболеваний органов малого таза, доказана роль *Trichomonas vaginalis* в неблагоприятном исходе беременности, бесплодии у женщин. У мужчин трихомонады могут быть одной из причин нарушения фертильности, как правило, вследствие поражения предстательной железы [9, 23]. Также доказано, что УТ является важнейшим экзогенным фактором, вызывающим нарушение микрофлоры урогенитального тракта.

Половые пути женщины представлены тремя экологическими нишами, включающими плоский эпителий влагалища, цилиндрический эпителий шейки матки (крипты) и уникальную среду цервикальных желез. Каждая ниша имеет свою микробную экосистему.

Среди микрофлоры, заселяющей вагинальный биотоп, выделяют индигенную, или постоянно присутствующую микрофлору, и заносную (аллохтонную). Состав индигенной микрофлоры определяют характеристические виды, разнообразие которых невелико и не превышает 3–5 % от всего пула, но концентрация их очень высока. Ярким представителем является палочка Додерлейна. Одной из основных функций вагинальных лактобактерий является метаболическая, которая заключается в расщеплении гликогена, содержащегося в клетках многослойного плоского эпителия слизистой оболочки влагалища, до молочной кислоты, что поддерживает рН среды 3,8–4,5, обеспечивая оптимальные условия для своей жизнедеятельности и неблагоприятные для транзитных и патогенных микроорганизмов. Именно эта группа микроорганизмов определяет стабильность в биотопе. Для нее было принято определение «базовая симбиоти-

ческая единица», т.е. то наименьшее число видов, которое способно совместно существовать в конкурентных условиях, и при котором ни один из них не смог бы выжить самостоятельно в данных условиях внешней среды. В индигенной микрофлоре выделяют стабилизирующие микроорганизмы, которые разнообразны по числу видов, но малочисленны по содержанию в биотопе, их действие направлено на поддержание базовой симбиотической единицы.

Среди стабилизирующих микроорганизмов влагиалища чаще других удается выделить коагулазонегативные стафилококки, в первую очередь *S. epidermidis*. Кроме того, *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides-Prevotella spp.*, *Mycoplasma hominis*, которые обычно присутствуют в умеренном количестве (до 10^4 КОЕ/мл). Столь же часто, но в меньшем количестве встречаются *Micrococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Eubacterium spp.* Сравнительно редко (менее чем у 10 % обследованных) обнаруживают *Clostridium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Ureaplasma urealyticum*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria spp.*, *E. coli* и другие колиформные бактерии, *Mycoplasma fermentans*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida spp.* [20]. Важную роль в этой группе микроорганизмов играют бифидобактерии, относящиеся к строгим анаэробам. У здоровых женщин они высеваются значительно реже, чем лактобациллы (не более чем в 12 % случаев). Наиболее постоянными представителями бифидофлоры в вагинальной экосистеме считаются *Bifidobacterium bifidum*, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. longum*. Являясь активными кислородопродуцентами, они способны вырабатывать бактериоцины (антимикробные агенты), лизоцим и спирты, участвуя тем самым в поддержании стабильности вагинального микробиоценоза. Анаэробные бактерии, относящиеся к родам *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, имеют выраженную специфическую антигонококковую активность [3].

Заносная микрофлора подразделяется на экзогенную и эндогенную. Экзогенная может быть представлена микроорганизмами, случайно попадающими в вагинальный биотоп и присутствующими там короткое время, а также персистирующими формами патогенов, которые имеют выраженную чувствительность к эпителиальным клеткам урогенитального тракта. Эндогенная микрофлора представлена микробами-иммигрантами, привнесенными в вагинальный биотоп из другой структуры микробиоценоза человека путем эндогенной транслокации [16, 22].

В норме лишь в нижней трети цервикального канала могут быть обнаружены микроорганизмы, при этом их видовой состав идентичен вагинальному, но представлен большим количеством анаэробных микроорганизмов, в частности *Lactobacillus spp.*, *Candida spp.*, *Staphylococcus spp.*, которые имеют преимущество по сравнению с аэробами, так как, чем выше отдел урогенитального тракта, тем меньше доступ свободного кислорода. Такое положение вещей во многом обусловлено наличием третьего

биологического барьера — совокупностью анатомических и физиологических особенностей шейки матки, а именно узостью наружного, внутреннего зева и перешейка, наличием слизистого секрета в цервикальном канале и в известной степени функцией мерцательного эпителия эндоцервикса. Особое значение имеет образование железами эндоцервикса секрета, заполняющего канал шейки матки в виде густой слизистой «пробки», которая постоянно обновляется и становится жидкой к моменту овуляции. Секрет желез имеет щелочную реакцию и обладает известной бактерицидностью. В физиологических условиях верхний отдел шейки матки, а, следовательно, матка и маточные трубы являются стерильными.

Микрофлора наружных половых органов представлена эпидермальными стафилококками, коринебактериями, зеленым стрептококком, микобактериями, кандидами, а также различными энтеробактериями. Среди анаэробов выявляются бактериоиды, фузобактерии, а также различные аэробные кокки [2].

По данным Н.М. Овчинникова (1991), в состав нормального биоценоза урогенитального тракта мужчин входит не более 26 видов бактерий [8]. Среди приоритетных микроорганизмов выделяют представителей родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Diphtheroide*. В исследованиях А. Бонева (2002) показано, что особенно часто и в больших концентрациях встречается коагулазоотрицательный *Staphylococcus epidermidis*. По данным В.А. Козлюка (2002), у 30,0–50,0 % здоровых мужчин в дистальных отделах уретры обнаруживались *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*. Представителями нормальной микрофлоры урогенитального тракта также являются *Lactobacillus spp.*, *Corynebacterium spp.* [1, 5, 9]. А.И. Лопатин (1988) к «характерным» видам биотопа относит род *Enterococcus*. S.S. Ambrose выделил среди обитателей слизистой оболочки уретры микроорганизмы, относящиеся к роду *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*. Хотя, по данным С.М. Шеркевича с соавторами (1998), эти группы микроорганизмов не были обнаружены среди нормальной микрофлоры урогенитального тракта [13]. При этом передняя часть мочеиспускательного канала, наиболее контаминирована микрофлорой в дистальном отделе, расположенном ближе к наружному отверстию. Среди микроорганизмов здесь преобладают грамположительные бактерии — *Staphylococcus* и *Streptococcus*, которые составляют до 90,0 % микрофлоры биотопа. По мере проксимального углубления канала, величина КОЕ уменьшается и не превышает 50 клеток на см², тогда как задний отдел уретры является стерильным [15]. Особенностью микрофлоры урогенитального тракта мужчин является то, что в области лабевидной ямки у входного отверстия уретры преобладают аэробные микроорганизмы, которые сменяются анаэробной микрофлорой при продвижении в проксимальном направлении мочеиспускательного канала [1, 21].

В организме человека местом обитания влагалищных трихомонад, как правило, являются большие вестибулярные железы, преддверие вагины, влагалище, яичники, мочевого пузыря и мочеиспускательный канал у женщин; предстательная железа, семенные пузырьки, куперовы железы, мочевого пузыря и уретра — у мужчин.

Форма влагалищной трихомонады обуславливается воздействием факторов окружающей среды в культуре или макроорганизме, отражая степень метаболической активности простейших. При остром воспалительном процессе в гениталиях простейшие имеют преимущественно грушевидную форму мелких и средних размеров, в частности 19–23 или 13–15,5 мкм. При хроническом воспалительном процессе обнаруживаются атипичные трихомонады полигональной формы размером 22–32 мкм. Форма трихомонад у женщин может меняться в зависимости от полового цикла. До менструации чаще наблюдается грушевидная форма, в процессе менструации и через 2–3 дня после нее — округлая форма, а через неделю после менструации — вновь грушевидная форма. Морфологию трихомонад у женщин также связывают с возрастными особенностями и физиологическим состоянием макроорганизма, при этом амебоидные формы выделяли при остром течении трихомониаза от беременных женщин, а округлые формы находили у женщин в климактерическом периоде и влагалищном содержимом у девочек [17].

У подавляющего большинства женщин трихомонадная инфекция поражает нижний отдел мочеполовой системы. *T. vaginalis* преимущественно паразитирует во влагалище. Попадая в уретру или канал шейки матки, трихомонады распространяются на протяжении слизистой оболочки, фиксируются на эпителиальных клетках плоского эпителия и через межклеточные пространства проникают в субэпителиальную ткань с вовлечением в процесс парауретральных протоков и больших вестибулярных желез. Согласно современным представлениям, процесс взаимодействия паразит — клетка — мишень происходит с вовлечением связанных с поверхностью клетки гликоконъюгантов *T. vaginalis*. На поверхности влагалищной трихомонады и в гликокаликсе ее мембраны обнаружены сахара и их остатки — L-D-манноза, N-ацетилглюкозамин, которые участвуют в процессе прикрепления *T. vaginalis* к эпителиальным клеткам хозяина [4]. Амебоидная трансформация трихомонад после контакта с эпителиальной клеткой вызывает образование псевдоподий и приводит к синтезу адгезинов. Морфологические изменения эпителия характеризуются дегенерацией, десквамацией поврежденных клеток, пролиферацией и образованием воспалительного инфильтрата, состоящего из гистиоцитов, плазматических клеток, лимфоидных элементов и лейкоцитов. Слизистые оболочки мочеполовых путей в норме являются сравнительно бедной питательной средой для *T. vaginalis*, и эритроциты, фагоцитированные трихомонадами, могут быть основным источником

жирных кислот и железа, необходимых паразиту. В лизисе эритроцитов участвуют клеточные протеазы, играющие важную роль в процессе адгезии возбудителя к эпителиальным клеткам и способствующие разрушению иммуноглобулинов классов G и A. *T. vaginalis* выделяет во внешнюю среду клеточный разъединяющий фактор (КРФ), который в настоящее время рассматривается как средство, с помощью которого паразит проникает в межклеточное пространство и, разрушая ткани, способствует проникновению в субэпителиальные слои бактерий, что в итоге формирует очаг воспаления. КРФ активен при pH 5,0–8,5 с оптимумом активности при pH 6,5 и теряет ее при pH < 4,5. Считается, что продукция КРФ эстрогензависима, поскольку его концентрация снижается в присутствии бета-эстрадиола. Трихомонады способны избегать комплемент-зависимого лизиса и клеточно-опосредованных реакций иммунного ответа хозяина, что является одним из важнейших аспектов патогенеза заболевания. Так, устойчивость влагалищных трихомонад к комплементу зависит от высокой концентрации в них ионов железа, регулирующих экспрессию протеазных белков, которые способствуют разрушению C3-компонента комплемента на поверхности микроорганизма. Влагалищные трихомонады, подобно другим паразитам, секретируют высокоиммуногенные антигены, способные нейтрализовать антитела или цитотоксические Т-лимфоциты. Кроме того, *T. vaginalis* может сорбировать на своей поверхности белки плазмы (антигенная мимикрия), что не позволяет иммунной системе идентифицировать ее как чужеродный организм. Следовательно, разнообразные механизмы иммунной системы и, в частности, презентация антигена и комплементзависимый лизис, в отношении влагалищных трихомонад полноценно не функционируют [19, 24].

Урогенитальный трихомониаз как моноинфекция встречается сравнительно редко и представляет собой большей частью смешанный протозойно-бактериальный процесс. Первостепенную роль в развитии клинических симптомов заболевания играют формирование смешанных ассоциаций трихомонад с патогенными и/или условно-патогенными микроорганизмами урогенитального тракта, включая представителей нормобиоты, и характер ответной реакции организма больного [24].

Е.Н. Павловский (1934) рассматривал урогенитальные трихомонады как сочлены паразитоценоза. При трихомониазе в этом паразитоценозе, помимо *T. vaginalis*, участвуют дополнительные агенты, находящиеся в мочеполовых путях человека и не исчезающие при развитии трихомониаза, т.е. смешанная сопутствующая флора: гонококки, хламидии, микоплазмы, палочки, кокки, дрожжи и др. Этот микробный пейзаж и урогенитальные трихомонады взаимно влияют друг на друга. В тесном взаимодействии бактериальной флоры и урогенитальных трихомонад бактериальная клетка может приобретать новые признаки, которые называются фаговой конверсией. Фаги участвуют в

генетическом обмене микроорганизмов и других явлений трансдукции, когда происходит инъекция фаговой ДНК в бактериальную клетку. Эти изменения могут происходить как внутри данного вида, так и среди других видов, преимущественно связанных между собой экологически и филогенетически. Урогенитальные трихомонады питаются бактериями, что подтверждается обнаружением последних в цитоплазме трихомонад. Не все бактерии разрушаются ферментами трихомонад и способны переживать внутри трихомонад антибиотикотерапию, направленную против бактерий, проявляя свою патогенность и поддерживая воспалительный процесс после гибели простейших. Трихомонады для развития и роста нуждаются в веществах роста, которые они получают за счет переваривания бактерий. Однако не все бактерии обеспечивают трихомонад веществами роста. В этом случае урогенитальные трихомонады переходят на тканевое питание, проявляя себя как тканевые паразиты за счет наличия у них протеаз. Клинически это проявляется образованием в местах инокуляции трихомонад эрозий и язв. Эндотоксин, присутствующий у трихомонад, стимулирует образование агглютинирующих и преципитирующих антител, а также вызывает воспалительный процесс в мочеполовых органах. Лизаты и фильтраты урогенитальных трихомонад в эксперименте также являются причиной воспалительного процесса, а сопутствующая микробная флора усиливает эти изменения. При совместном культивировании *in vitro* *T. vaginalis* и *Lactobacillus acidophilus* было показано угнетающее влияние трихомонад на рост лактобактерий. При добавлении же лактобацилл в чистую культуру *T. vaginalis* происходило замедление роста простейших. Результаты данных наблюдений позволяют сделать вывод о том, что указанные выше взаимоотношения между микроорганизмами приводят к изменению микробиоценоза влагалища, что является важным звеном в цепи патогенеза при трихомониазе. При проведении эксперимента *in vitro* установлено, что влагалищные трихомонады способны вырабатывать большое количество путресцина, кадаверина и тирамина, что приводит к повышению pH влагалищного отделяемого, тем самым создаются предпосылки для развития бактериального вагиноза.

По данным С.В. Купреевой (2007), трихомониаз как моноинфекция был выявлен у 25 % пациенток; трихомониаз в сочетании с бактериальным вагинозом — у 20 %; трихомонадно-гонорейная инфекция — у 15 %; трихомонадно-хламидийная инфекция — у 15 %; трихомоноз в сочетании с гонореей и хламидиозом — у 10 %; в сочетании с урогенитальным кандидозом — 10 %; трихомонадно-гонорейная инфекция в сочетании с бактериальным вагинозом — у 5 %. При этом нормоценоз не наблюдался ни у одной из пациенток. Промежуточный тип с умеренным или сниженным содержанием лактобактерий, наличием грамположительных кокков, грамотрицательных палочек диагностирован у 5 %. Дисбиоз влагалища с незначительным количеством

или полным отсутствием лактобактерий, обильной полиморфно-грамотрицательной или грамположительной палочковой и кокковой микрофлорой, полимикробной картиной мазка выявлен у 15 % пациенток. Вагинит обнаружен у 80 % женщин: определялось большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток; в мазках обнаружены гонококки, трихомонады. Н.А. Худайбердиев (1989) выявил урогенитальный трихомониаз как моноинфекцию у 35, 9 % больных, в то время как смешанная трихомонадно-бактериальная инфекция констатирована в 64, 1 % случаев, причем была показана прямая корреляция между частотой микстинфекции и давностью заболевания. Е.А. Межевитиновой (1998) отмечается, что урогенитальный трихомониаз как моноинфекция встречается только у 10, 5 % больных трихомониазом, а его смешанные формы в ассоциациях с другими ИППП наблюдаются у 89,5 % пациентов. Авторы определяли трихомонады в ассоциации с микоплазмами у 47,3 %; гарднереллами — 31,4 %; гонококками — 29,1 %; уреоплазмами — 20,9 %; хламидиями — 18,2 % и грибами — 15,7 %. В.В. Делекторский (1985) со своими коллегами отмечали наиболее частыми сочленами микробиоценоза с влагалищными трихомонадами микоплазмы (66,3 %), среди которых чаще всего выявлялись *Ureaplasma urealyticum* (53,9 %) и *Mycoplasma hominis* (8,3 %). Микробные ассоциации всех трех указанных выше патогенов были обнаружены авторами у 4,1 % больных. Д.Х. Джалилов (1989) сообщает аналогичные данные, указывающие, что у пациентов с урогенитальным трихомониазом смешанная трихомонадно-микоплазменная инфекция встречается в 50 % случаев [11, 18].

И.В. Черкасов с коллегами (2006) показал в своих исследованиях, что для трихомонадной инфекции характерны изменения микробиоценоза, схожие с состоянием микрофлоры при вагинальном дисбиозе, сопровождающиеся увеличением видового разнообразия, появлением и/или увеличением доли микроорганизмов, несвойственных для вагинального биотопа, на фоне снижения доли автохтонной составляющей микробиоты. Так, частота выделения лактобацилл снижалась со 100 % у здоровых до 63 % у больных с трихомонадной инфекцией. Содержание коринебактерий также уменьшилось и составило 25, 9 % при трихомониазе по сравнению с 65, 6 % штаммов, выделенных от здоровых. Вместе с тем, отмечалось увеличение доли энтеробактерий с 6,3 % у здоровых до 11 % в исследуемой группе. На фоне полного отсутствия микрококков в микробиоценозе здоровых женщин наблюдалось их появление у пациенток с трихомонадной инфекцией (5,6 %). Частота выделения коагулазоположительных стафилококков увеличилась почти в 5 раз при трихомонадной инфекции. Были выявлены изменения в анаэробной составляющей микробиоценоза, которые проявлялись элиминацией бифидобактерий и уменьшением количества зубактерий. Частота выделения бактероидов и фузобактерий увеличилась, а также среди изоля-

тов наблюдалось появление пропионибактерий и анаэробных кокков (пептококков и пептострептококков). Изучение факторов персистенции (антилизосимной и антикомплиментарной активности) микроорганизмов, выделенных от женщин обследуемых групп, выявило значительное увеличение выраженности признаков при трихомонадной инфекции. Так, были обнаружены достоверно более высокие значения антилизосимной активности (АЛА) и антикомплиментарной активности (АКА) у штаммов стафилококков, стрептококков, энтерококков, изолированных у женщин с трихомонадной инфекцией. Энтеробактерии и коринебактерии, выделенные от женщин с трихомониазом, демонстрировали более высокие значения АКА. Аналогичные изменения наблюдались и в анаэробном звене микробиоты. Эти изменения характеризуют снижение колонизационной резистентности вагинального биотопа, связанной, в частности, с состоянием лактофлоры, и, по-видимому, являются следствием трихомонадной инфекции [25].

Таким образом, изменившаяся под влиянием *T. vaginalis* микрофлора мочевого тракта у женщин создает предпосылки для развития вторичной условно-патогенной и сапрофитной флоры. Урогенитальная трихомонадная инфекция приводит к нарушению сложившейся биоэкологии и развитию дисбактериоза.

По данным А.В. Сагалова (1998), у мужчин с трихомонадной инфекцией, в отделяемом уретры представители рода *Diphtheroide* и *Lactobacillus* обнаруживаются в значительно меньших концентрациях, чем их можно выделить у здоровых мужчин [13]. Данный феномен также описан в работах А.Е. Чуприна и А.И. Якубовича (2006). Наблюдаемое явление авторы связывают с избирательным использованием *T. vaginalis* в качестве питательного субстрата микроорганизмов, составляющих резидентную микрофлору этого отдела. Среди микроорганизмов нормального биотопа она предпочитает использовать характеристические виды. К их числу в уретре мужчин относятся *Lactobacillus*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Diphtheroide*. Этот факт подтверждается обнаружением этих микроорганизмов в цитоплазме *T. vaginalis*, а также их полным отсутствием в биоптате уретры больных с тяжелым течением трихомонадной инфекции [8].

Дисбиотическое состояние микробиоценоза также проявляется структурными изменениями количественных показателей в сторону их повышения. Приоритетное место среди этой группы микроорганизмов занимает ранее упомянутая стабилизирующая микрофлора. К ней относятся представители рода *Enterobacteriaceae*, *Micrococcus*, *Staphylococcus* и ряд других. Так, по данным А.А. Хрянина (2007), у больных мужчин с трихомонадной инфекцией при бактериологическом исследовании отделяемого уретры были выделены в норме не встречающиеся *Enterococcus spp.* (47,2%), *Klebsiella spp.* (3,4%), *Proteus mirabilis* (2,3%), *Staphylococcus aureus* (2,4%) в больших концентрациях (> 10⁵ КОЕ/мл). Появление этой группы микро-

организмов в повышенном количестве приводит к выделению ими биологически активных веществ, которые являются для микроорганизмов факторами защиты на неблагоприятно действующие в созданном паразитоценозе факторы среды. Их появление также усиливает воспалительную реакцию со стороны макроорганизма. Это усугубляет течение трихомонадной инфекции [21].

Анализ научной литературы показал, что недостаточное количество работ посвящено изучению влияния трихомонадной инфекции на микроэкологию урогенитального тракта мужчин и женщин в семейных парах, в связи с чем большое количество вопросов остается нерешенными и требуют детального изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А.С. Видовой состав и некоторые биологические свойства лактобацилл при различных состояниях микроэкологии влагалища // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 4. — С. 26 — 28.
2. Бодяжина В.И. Хронические неспецифические воспалительные заболевания женских половых органов. — М.: Медицина, 1978. — 320 с.
3. Вальшев А.В., Елагина Н.Н., Бухарин О.В. Анаэробная микрофлора женского репродуктивного тракта // ЖМЭИ. — 2001. — № 4. — С. 78 — 84.
4. Горина Е.Ю. Оптимизация терапии трихомониаза с учетом изменения микробиоэкологии урогенитального тракта и иммунного гомеостаза: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 26 с.
5. Делекторский В.В., Яшкова Г.Н., Джалилов Д.Х. Смешанные трихомонадно-микоплазменные инфекции у женщин // Вестник дерматологии и венерологии. — 1985. — № 8. — С. 28 — 32.
6. Джалилов Д.Х. Субклеточная характеристика ассоциаций влагалищной трихомонады с уреаплазмой у больных со смешанной трихомонадно-микоплазменной инфекцией // Вопросы патогенеза и терапии кожных и венерических болезней. — Ташкент, 1989. — С. 82 — 84.
7. Иванов Ю.Б. Факторы персистенции микрофлоры репродуктивного тракта мужчин в норме и при патологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Оренбург, 1998. — 133 с.
8. Ильин И.И. Негонококковые уретриты у мужчин. — М.: Медицина, 1991. — 288 с.
9. Кисина В., Вавилов В., Гушин А. Урогенитальный трихомониаз: современный взгляд на проблему // Врач. — 2010. — № 1. — С. 18 — 20.
10. Кузнецова А.В. Хронический эндометрит // Архив патологии. — 2000. — Т. 62, № 3. — С. 48 — 52.
11. Купреева С.В. Влияние трихомонадной инфекции на микробиоценоз влагалища // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2007. — № 4. — С. 74 — 77.
12. Межевитинова Е.А., Михайлова О.И. Трихомонадная инфекция: клиническое течение, диагностика и лечение // РМЖ. — 1998. — № 5. — С. 288 — 294.
13. Молочков В.Л. Хронический уретрогенный простатит. — М.: Медицина, 1998. — 303 с.

14. Несвижский Ю.В., Богданова Е.А., Зверев В.В. Микробиоценоз пристеночного муцина желудочно-кишечного тракта крыс с индуцированным дисбиозом // ЖМЭИ. — 2007. — № 3. — С. 57–60.

15. Николаев А.А. Чувствительность к лактоферину микрофлоры эякулята при хроническом простатите // Журн. Урология. — 2004. — № 5. — С. 37–39.

16. Орлова В.С., Набережнев Ю.И. Нормоценоз влагалища у женщин репродуктивного возраста, механизмы его регуляции и дисбиотические варианты // Рос. вестн. акуш.-гин. — 2007. — № 4. — С. 10–14.

17. Особенности гетероморфизма *Trichomonas vaginalis* у больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза при трихомониазе / Ж.Г. Морев [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. — 2009. — № 6. — С. 42–49.

18. Рюмин Д.В. Роль влагалищных трихомонад в формировании патогенных микробиоценозов урогенитального тракта человека // Вестник последипломного медицинского образования. — 2001. — № 3. — С. 16–20.

19. Рюмин Д.В. Современные аспекты диагностики мочевого трихомониаза // Российский

журнал кожных и венерических болезней. — 2009. — № 1. — С. 31–39.

20. Сидорова И.С., Воробьев А.А., Боровкова Е.И. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста // Акуш. и гин. — 2005. — № 2. — С. 7–9.

21. Симонова Е.В., Бардаева Ю.М. Роль нормальной микрофлоры в поддержании гомеостаза урогенитального тракта мужчин // Журнал инфекционной патологии. — 2009. — Т. 16, № 1. — С. 34–39.

22. Симонова Е.В., Пономарева О.А. название // Сибирский мед. журн. — 2008. — № 8. — С. 20–25.

23. Сравнительная оценка диагностической значимости методов лабораторной диагностики трихомониаза / А.А. Чураков [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2005. — № 3. — С. 22–25.

24. Сюч Н.И., Рюмин Д.В., Лашенкова Н.Н. Клинико-лабораторная диагностика трихомоноза в клинике внутренних болезней. — 2010. — № 3. — С. 62–67.

25. Характеристика вагинального микробиоценоза при трихомонадной инфекции / И.В. Черкасов [и др.] // ЖМЭИ. — 2006. — № 4. — С. 97–100.

Сведения об авторах

Неронова Наталья Анатольевна – врач-дерматовенеролог ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН, к.м.н. (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-76-76, e-mail: nernat@mail.ru)

Симонова Елена Васильевна – профессор кафедры микробиологии ГОУ ВПО Иркутского государственного медицинского университета, д.б.н. (664003, ул. Красного Восстания, 3, e-mail: evsimonova@yandex.ru)

Жигалова Екатерина Александровна – аспирант кафедры микробиологии ГОУ ВПО Иркутского государственного медицинского университета (664003, ул. Красного Восстания, 3, e-mail: kiwi1984@yandex.ru)

Бардаева Юлия Михайловна – аспирант кафедры микробиологии ГОУ ВПО Иркутского государственного медицинского университета (664003, ул. Красного Восстания, e-mail: indigo_000@mail.ru)

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В «БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН»

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством в лице редакционной коллегии «Бюллетеня ВСНЦ СО РАМН», в дальнейшем именуемой «Редколлегия», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый «Автор». Правила утверждены решением Президиума ВСНЦ СО РАМН № 6 от 29 ноября 2011 г.

Редколлегия «Бюллетеня ВСНЦ СО РАМН» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

«Бюллетень ВСНЦ СО РАМН» публикует статьи по проблемам медико-биологической науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Рукопись статьи должна быть представлена в 2-х экземплярах, напечатана на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 12 пт, межстрочный интервал «полуторный»). Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм. В электронном виде статья представляется на CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: scrrs.irk@gmail.ru в форматах doc, docx или rtf.

Образец оформления рукописи статьи см. на сайтах http://www.vsnr.ru/bulleten_pravila.htm; http://www.scrrs.ru/byulleten_vsnts_so_ramn.

Таблиц должно быть не более 3–4-х. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным.

Иллюстрации выполняются в графических редакторах в виде черно-белых четких файлов формата *.tif, *.jpg с разрешением не менее 300 × 300 dpi. Если необходима печать в цветном формате, это указывается в ходатайстве.

Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 16,5 см) или во весь лист (16,5 × 22 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

Графики и диаграммы следует представлять отдельными файлами в программах, в которых они были построены (Excel, Statistica, StatGraph и т.д.).

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть подпись руководителя учреждения, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. К статье прилагаются сведения об авторе, ответственном за контакты с редакцией (фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты). При необходимости прилагается почтовый конверт с маркой.

Первая страница включает: УДК, инициалы и фамилии авторов, название статьи, полное название учреждения, а также резюме.

Резюме должно кратко отражать цель, методы, результаты исследования. Объем резюме не более 12 строк. Резюме завершают «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Далее следует перевод на английский язык предыдущей информации.

Обычно объем оригинальных статей — 8 страниц, научного обзора литературы — 12–15 страниц, кратких сообщений — 1,5 страницы.

Структура оригинальной статьи включает: введение — в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; материалы и методы — приводятся количественные и качественные характеристики исследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В обсуждении выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Все аббревиатуры расшифровываются при первом упоминании в тексте.

Библиография. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных), печатается на отдельном листе. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках, в соответствии с нумерацией в списке литературы. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы

(фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах — 50 источников. Пример составления списка литературы приводится ниже.

Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Правила рецензирования рукописей. Все поступившие работы рецензируются специалистами в области, соответствующей профилю поступившей статьи. При необходимости осуществляется научное рецензирование с участием нескольких специалистов. По результатам рецензирования авторам направляются отзывы рецензентов и просьба внести в работы исправления. После исправления работы рецензируются повторно, при несогласии автора с мнением рецензента — направляются на рецензию независимому специалисту. Результаты рецензирования обсуждаются на заседаниях редакционной коллегии, где принимается окончательное решение о публикации работы. Рецензии в обязательном порядке предоставляются авторам рукописей и по запросам экспертных советов в ВАК.

Авторские права и ответственность. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Редакция при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам. Автор, направляя рукопись в Редакцию, соглашается с тем, что Редакция переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения, на переработку, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии.

Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За Автором сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских, целях. Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором она публикуется. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

Правила публикации. Публикация статьи платная и составляет в 2012 году 1300 рублей (до 8 страниц включительно), свыше — производится доплата 150 рублей за каждую страницу. Бесплатная публикация статьи предоставляется аспирантам, если аспирант является единственным автором научной статьи.

В обязательном порядке при направлении статьи в редакцию журнала просим Вас подписывать у каждого автора договор на передачу исключительных прав на произведение в соответствии с Частью 4 Гражданского кодекса РФ. Без подписания этого документа статьи не рассматриваются и к публикации не принимаются.

Договор автора с издательством (заполняется и подписывается всеми авторами и отправляется письмом, даты в договоре и акте указываются с интервалом в 10 дней).