

Сутурина Л.В., Попова Л.Н.

*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,
Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН,
г. Иркутск*

БЕСПЛОДИЕ И ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМΙΑ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ

Гиперпролактинемия является распространенной причиной эндокринного бесплодия, особенно у женщин, проживающих в индустриальных городах. В статье представлены результаты исследования содержания токсических элементов в волосах 107 женщин репродуктивного возраста с бесплодием (52 с идиопатической формой гиперпролактинемии, 55 с трубноперитонеальным фактором бесплодия). Также были обследованы 30 здоровых фертильных женщин. Для анализа элементного состава волос применяли масс-спектрометрический метод. В результате проведенного исследования обнаружено значительное повышение уровня ртути в волосах пациенток с гиперпролактинемией в сравнении с ее содержанием у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и в группе здоровых женщин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бесплодие; гиперпролактинемия; токсические элементы.

Suturina L.V., Popova L.N.

*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education,
Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk*

INFERTILITY AND HYPERPROLACTINEMIA: PATHOGENETIC ROLE OF SOME TOXIC ELEMENTS

Hyperprolactinemia is a frequent cause of endocrine infertility, especially in women, who live in industrial cities. The article presents the results of investigation of some toxic elements in hair samples of 107 women with infertility (52 with idiopathic hyperprolactinemia, 55 with tube factor of infertility). The 30 healthy fertile women were also examined. The method of mass-spectrophotometry was used to analyse the toxic elements in hair. As a result of this study the significant increase of mercury levels in hair samples was shown in women with hyperprolactinemia compare to patients with tubal-peritoneal infertility and with fertile healthy women.

KEY WORDS: infertility; hyperprolactinemia; toxic elements.

Гиперпролактинемия является частым нейро-эндокринным синдромом, приводящим к нарушению репродуктивной функции женщин. Причиной женского бесплодия она является в 35-40 % случаев [1, 2], вторичной аменореи – у 15-30 % женщин [3, 4]. У мужчин гиперпролактинемия может быть причиной сексуальной дисфункции и бесплодия [5, 6].

Некоторыми авторами не исключается определенное влияние неблагоприятной экологической обста-

новки на частоту возникновения гиперпролактинемии [7], что косвенно подтверждается большей распространенностью данного синдрома среди городских женщин в сравнении с жительницами села [8].

Известно, что дисэлементозы вносят большой вклад в развитие таких заболеваний, как анемии, иммунодефицитные состояния, нарушения синтеза гормонов, воспалительные изменения, с последующим развитием большого перечня заболеваний и синдромов. Многие ионы металлов (свинец, ртуть, мышьяк, кадмий) оказывают влияние на мужскую и женскую фертильность, вынашивание беременности, возникновение пороков развития, воздействуют на центральную нервную систему матери и плода. Эффекты, вызываемые ионами металлов, зависят от сроков и продолжительности воздействия, особенности их распределения и накопления в разных органах [9-11]. Однако

Корреспонденцию адресовать:

СУТУРИНА Лариса Викторовна,
664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100,
ГБОУ ДПО «ИГМАПО» Минздрава России.
Тел./факс 8 (3952) 46-53-26.
E-mail: lsuturina@mail.ru

исследования, посвященные элементному статусу при нейроэндокринных нарушениях, в частности при гиперпролактинемии, малочисленны.

Для оценки обмена микроэлементов в организме и токсического воздействия отдельных тяжелых металлов определен интерес представляет исследование волос, так как содержание химических элементов в волосах отражает микроэлементный статус организма в целом [4].

Цель исследования — дать характеристику содержания токсических элементов в волосах у женщин с бесплодием, обусловленным гиперпролактинемией.

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 107 женщин репродуктивного возраста от 18 до 45 лет, обратившихся по поводу бесплодия в 2010-2013 гг., и 30 здоровых фертильных женщин, которые составили контрольную группу. В основную группу вошли женщины с бесплодием. Далее они были разделены на 2 подгруппы.

Критериями включения в первую подгруппу ($n = 52$; средний возраст $29,9 \pm 5,1$ лет) явились: повышение уровня ПРЛ выше 600 МЕ/мл в сыворотке крови в фолликулиновую фазу менструального цикла (при повышении выше референтных значений не менее 2-х циклов); отсутствие у пациенток беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года и более, отсутствие органической патологии гипофиза и пограничных областей: микро- и макроаденомы гипофиза, синдрома пустого турецкого седла, опухолей ЦНС.

Критериями включения во вторую подгруппу основной группы ($n = 55$; средний возраст $30,2 \pm 5,03$ лет) были: наличие спаечного процесса в малом тазу, непроходимости маточных труб; отсутствие у пациенток беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года и более; отсутствие гиперпролактинемии.

Контрольную группу составили фертильные женщины без нейроэндокринных нарушений ($n = 30$; средний возраст $32,1 \pm 3,2$ года). Критериями включения в контрольную группу были: наличие в анамнезе беременности, закончившейся родами в течение последних 2-х лет; отсутствие гиперпролактинемии органического и функционального генеза; регулярный менструальный цикл; отсутствие тяжелой соматической патологии.

Женщины всех групп были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела, возрасту менархе и длительности бесплодия. Продолжительность бесплодия в группах сравнения варьировала от 2 до 9 лет и составила в среднем $5,4 \pm 2,1$ лет и $4,9 \pm 2,7$ лет, соответственно.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациенток с бесплодием и у женщин контрольной группы было проведено анкетирование, анализ медицинской документации, общее клиническое и гинекологическое обследование.

Инструментальные методы исследования включали: ультразвуковое исследование органов малого таза с использованием аппарата «Aloka 5500» с вагинальным датчиком 7 МГц в режиме двухмерной визуализации, рентгенографию черепа и турецкого седла, которая проводилась для исключения органической патологии sella-области с использованием цифрового рентгеновского аппарата PHILIPS «DIAGNOST 94»; магниторезонансную томографию головного мозга с использованием аппарата PHILIPS «GYROSCAN T5-NT». Лабораторные методы исследования включали определение уровня концентраций гормонов, анализ элементного состава волос.

Определение концентрации ПРЛ проводилось при помощи иммуноферментного метода с тест-систем «АЛ-КОР-БИО» и анализатора EL 808. Забор крови осуществлялся на 5-9 день цикла или на фоне аменореи, в утренние часы, натощак.

Для анализа элементного состава волос применяли масс-спектрометрический метод с ионизацией в индукционно-связанной плазме (ИСП-МС) с использованием аппарата Perkin-Elmer.

Статистический анализ проводили с помощью пакета комплексной обработки данных STATISTICA 6.1 StatSoftInc. (правообладатель лицензии — ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН»). Использованы различные методы параметрической и непараметрической статистики с уровнем значимости меньшим и равным 5 % ($p \leq 0,05$). Тип распределения (нормальность) определяли по критериям Шапиро-Уилка, Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественных признаков анализ межгрупповых различий и их дисперсий для независимых выборок проводили параметрическими критериями Стьюдента (t -критерий) и Фишера (F -критерий). Анализ межгрупповых различий для двух независимых выборок по каждому из ненормально распределенных количественных признаков проводили с использованием непараметрического критерия: Манна-Уитни (U). Критерии χ^2 или Z -критерий использовались для анализа межгрупповых различий по качественным признакам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По возрастному составу статистически значимых различий в группах не было: средний возраст паци-

Сведения об авторах:

СУТУРИНА Лариса Викторовна, доктор мед. наук, профессор, кафедра эндокринологии, ГБОУ ДПО «ИГМАПО» Минздрава России; руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья, ФБГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, г. Иркутск, Россия. E-mail: lsuturina@mail.ru

ПОПОВА Лариса Николаевна, аспирант, кафедра эндокринологии, ГБОУ ДПО «ИГМАПО» Минздрава России, г. Иркутск, Россия.

Таблица

Содержание некоторых токсичных микроэлементов в волосах у обследованных женщин

Показатель (мкг/г)	1 подгруппа (n = 52)	2 подгруппа (n = 55)	Контроль (n = 30)	Уровень значимости
	M ± σ mediana Min-max			
Al (алюминий)	18,3 ± 4,8	19,0 ± 3,6	17,8 ± 4,4	Нет значимости
	18,2	19,5	18,8	
	10,1-31,9	12,5-27,3	10,7-24,6	
Cd (кадмий)	0,0019 ± 0,003	0,0028 ± 0,004	0,0029 ± 03	Нет значимости
	0,0003	0,0009	0,001	
	0,00001-0,011	0,0001-0,019	0,0001-0,008	
Hg (ртуть)	1,39 ± 1,75	0,0021 ± 0,005	0,01 ± 0,014	pU ₍₁₋₂₎ = 0,04 pU ₍₂₋₃₎ = 0,01
	0,58	0,0002	0,001	
	0,00001-4,8	0,00001-0,024	0,0001-0,044	
Tl (таллий)	0,0012 ± 0,002	0,00103 ± 0,001	0,0003 ± 0,0002	pf ₍₁₋₃₎ = 0 pf ₍₂₋₃₎ = 0
	0,0001	0,0003	0,0001	
	0,00001-0,008	0,00001-0,005	0,0001-0,001	
Pb (свинец)	0,63 ± 0,6	1,38 ± 0,4	1,55 ± 0,2	Pt ₍₁₋₂₎ = 0,0001 PU ₍₁₋₃₎ = 0,0001
	0,72	1,34	1,5	
	0,0001-1,9	0,0005-2,04	1,16-2,03	

Примечание: U - критерий Манна-Уитни, F - критерий Фишера, T - критерий Стьюдента.

енток в первой подгруппе (с бесплодием, обусловленным гиперпролактинемией) составил $29,9 \pm 5,1$ лет, во второй подгруппе (с трубно-перитонеальным бесплодием) — $30,2 \pm 5,03$ лет, в группе контроля средний возраст составил $32,1 \pm 3,2$ года. Были также изучены наследственные, перинатальные, профессиональные факторы и вредные привычки. По указанным факторам и по частоте встречаемости патологии шейки матки, функциональных кист яичников, лейомиомы матки, эндометриоза, диффузной кистозной мастопатии, предменструального синдрома анализируемые подгруппы были сопоставимы. В то же время, хронический сальпингоофорит, хронический эндометрит и спаечный процесс малого таза достоверно чаще встречались у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, чем в 1 подгруппе ($p_z < 0,001$). Это закономерно, так как спаечный процесс органов малого таза являлся определяющей причиной бесплодия у женщин во второй подгруппе. Был учтен и мужской фактор бесплодия, который составил 17,3 % ($n = 9$) в первой подгруппе и 2 % ($n = 11$) во второй подгруппе ($p_z = 0,69$).

Анализ содержания некоторых токсичных микроэлементов (таб.) у обследованных женщин с бесплодием и гиперпролактинемией (подгруппа 1) показал, что у этих пациенток в волосах определяются существенно более высокие уровни ртути — более чем в 100 раз, в сравнении с группой контроля при относительно низких (в пределах референтных значений) содержаниях в волосах свинца. Известно, что ртуть обладает нейротоксическим, тератогенным, мутагенным эффектом и вызывает нейроэндокринные нарушения. Предыдущие исследования свидетельствуют о накоплении как органических, так и неорганических ртутных соединений не только в печени и почках, но и в крупных эндокринных железах, таких как гипоталамус, гипофиз, щитовидная железа, яичники и кора надпочечников. В результате воздействия избыточных концентраций этого металла нарушается рецепция ко всем стероидным гормонам, их синтез, а также прямые и обратные связи в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе [13, 14].

У женщин с трубно-перитонеальным бесплодием (подгруппа 2), в отличие от группы фертильных практически здоровых женщин, было зарегистрировано относительное снижение содержания в волосах ртути и тенденция к некоторому накоплению талия,

уровни которого, однако, не выходили за пределы референтных значений данного показателя.

При межгрупповом сравнении содержания токсических элементов в волосах пациенток с бесплодием были установлены существенные различия с выраженным увеличением содержания ртути у женщин с гиперпролактинемией. Пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием имели более высокий уровень свинца в волосах, однако данный показатель не выходил за пределы референтных значений. Ранее было показано, что свинец в избыточных концентрациях нарушает синтез стероидных гормонов, причем его действие зависит от дозы металла. Так, при низких дозах оказывается стимулирующий эффект, при избытке свинца проявляется ингибирующий эффект на эти гормоны [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, значительное повышение содержания в волосах ртути у женщин с гиперпролактинемией может рассматриваться как один из патогенетически значимых факторов при данной форме эндокринного бесплодия.

Выявленные особенности накопления некоторых металлов в волосах пациенток с различными формами бесплодия позволяют рассматривать изучение элементного обмена как перспективное направление фундаментальных и прикладных исследований в репродуктологии.

Information about authors:

SUTURINA Larisa Victorovna, doctor of medical sciences, professor, endocrinology department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; the head of the department of reproductive health protection, Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk, Russia. E-mail: lsuturina@mail.ru

ПОПОВА Larisa Nikolaevna, post-graduate student, endocrinology department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ринчидоржиева, М.П. Эпидемиология бесплодия в республике Бурятия /Ринчидоржиева М.П., Даржаев З.Ю., Сутурина Л.В. //Сиб. мед. журнал (г. Иркутск). – 2007. – № 5. – С. 53.
2. Филиппов, О.С. Бесплодный брак в Западной Сибири: автореф. дис. ... докт. мед. наук /О.С. Филиппов. – Томск, 1999. – 34 с.
3. Лабыгина, А.В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия: автореф. дис. ... докт. мед. наук /А.В. Лабыгина. – Иркутск, 2010. – 38 с.
4. Дедов, И.И. Синдром гиперпролактинемии /И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова. - М.-Тверь, 2004. – 304 с.
5. Калинин, С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Избранные лекции /С.Ю. Калинин. - М., 2010. - 96 с.
6. Сафроненко, А.В. Основные изменения элементного и гормонального метаболического статуса у мужчин с патоспермией: автореф. дис. ... канд. мед. наук /А.В. Сафроненко. – Иркутск, 2008. – 22 с.
7. Elango, A. Effects of endocrine disrupters on the expression of growth hormone and prolactin mRNA in the rainbow trout pituitary /Elango A., Shepherd B., Chen T.T. //Gen. Comp. Endocrin. – 2006. – V. 145, N 2. – P. 116-127.
8. The epidemiological data about risk factors and causes of infertility in village and urban women in Eastern Siberia /Leshenko O.Ja., Labygina A.V., Kuzmenko E.T., Sutura L.V. et al. //The abstracts of the 11th World Congress on Contraversies in Obstetrics, Gynaecology & Infertility (COGI), Paris 2008. – 2008. – P. 116A-116A.
9. Apostoli, P. Metal ions affecting reproduction and development /Apostoli P., Catalani S. //Met. Ions Life Sci. – 2011. – V. 8. – P. 263-303.
10. Heavy Metals Acting as Endocrine Disrupters /Georgescu B. et al. //Scient. Papers: Animal Science and Biotechnologies. – 2011. – V. 44, N 2. – P. 89-93.
11. Jomova, K. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders /Jomova K., Vondrakova D., Lawson M. //Mol. Cell. Biochem. - 2010. – V. 345. – P. 91-104.
12. Медико-экологическая оценка риска гипермикрорезлементозов у населения мегаполиса: монография /А.В. Скальный [и др.]. - Оренбург, 2003. – 134 с.
13. Arsenic disruption of steroid receptor gene activation: complex dose-response effects are shared by several steroid receptors /Bodwell J.E., Gosse J.A., Nomikos A.P., Hamilton J.W. //Chem. Res. Toxicol. – 2006. – N 19. – P. 1619-1629.
14. Tan, S.W. The endocrine effects of mercury in humans and wildlife /Tan S.W., Meiller J.C., Mahaffey K.R. //Crit. Rev. Toxicol. – 2009. – V. 3, N 3. – P. 228-269.
15. Chaube, R. In vitro effects of lead nitrate on steroid profiles in the postvitellogenic ovary of the catfish *Heteropneustes fossilis* /Chaube R., Mishra S., Singh K.R. //Toxicol. in vitro. – 2010. – V. 24, N 7. – P. 1899-1904.

REFERENCES:

1. Rinchindorzheeva M.P., Darzhaev Z.Ju., Sutura L.V. Infertility epidemiology in the Republic of Buryatia. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2007; 5: 53 (In Russian).
2. Filippov O.S. Fruitless marriage in Western Siberia: avtoreferat dissertacii ... doktora medicinskih nauk. Tomsk, 1999; 34 (In Russian).
3. Labygina A.V. Main kliniko-pathogenetic options of female endocrine infertility: avtoreferat dissertacii ... doktora medicinskih nauk. Irkutsk, 2010; 38 (In Russian).
4. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Romancova T.I. Giperprolaktinemiya syndrome. Moskva-Tver', 2004; 304 (In Russian).
5. Kalinchenko S.Ju. Step forward in giperprolaktinemiya treatment. Izbrannye lekci. Moskva, 2010; 96 (In Russian).
6. Safronenko A.V. The main changes of the element and hormonal metabolic status at men with a patospermiya: avtoreferat dissertacii ... doktora medicinskih nauk. Irkutsk, 2008; 22 (In Russian).
7. Elango A., Shepherd B., Chen T.T. Effects of endocrine disrupters on the expression of growth hormone and prolactin mRNA in the rainbow trout pituitary. *Gen. Comp. Endocrin.* 2006; 145(2): 116-127.
8. Leshenko O.Ja., Labygina A.V., Kuzmenko E.T., Sutura L.V. et al. The epidemiological data about risk factors and causes of infertility in village and urban women in Eastern Siberia. The abstracts of the 11th World Congress on Contraversies in Obstetrics, Gynaecology & Infertility (COGI), Paris 2008. 2008; 116A-116A.
9. Apostoli P., Catalani S. Metal ions affecting reproduction and development. *Met. Ions Life Sci.* 2011; 8: 263-303.
10. Georgescu B. et al. Heavy Metals Acting as Endocrine Disrupters. *Scient. Papers: Animal Science and Biotechnologies.* 2011; 44 (2): 89-93.
11. Jomova K., Vondrakova D., Lawson M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol. Cell. Biochem.* 2010; 345: 91-104.
12. A.V. Skal'nyj i dr. Medico-ecological assessment of risk гипермикрорезлементозов at the megalopolis population: monografija. Orenburg, 2003; 134 (In Russian).
13. Bodwell J.E., Gosse J.A., Nomikos A.P., Hamilton J.W. Arsenic disruption of steroid receptor gene activation: complex dose-response effects are shared by several steroid receptors. *Chem. Res. Toxicol.* 2006; 19: 1619-1629.
14. Tan S.W., Meiller J.C., Mahaffey K.R. The endocrine effects of mercury in humans and wildlife. *Crit. Rev. Toxicol.* 2009; 3 (3): 228-269.
15. Chaube R., Mishra S., Singh K.R. In vitro effects of lead nitrate on steroid profiles in the postvitellogenic ovary of the catfish *Heteropneustes fossilis*. *Toxicol. in vitro.* 2010; 24 (7): 1899-1904.

