



УДК: 618.2:616-053.7

Дефицит антиоксидантов у женщин с гипергонадотропным гипогонадизмом

Н. В. Семенова, М. А. Даренская, Е. С. Шаульская

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, Иркутск
E-mail: natkor_84@mail.ru

Аннотация. Представлены результаты исследования состояния антиоксидантной защиты у 12 женщин с бесплодием и гипергонадотропным гипогонадизмом по сравнению с группой контроля. Были установлены следующие изменения: возрастание уровня общей антиокислительной активности крови при снижении содержания α -токоферола, ретинола, восстановленного глутатиона с повышением уровня его окисленной формы.

Ключевые слова: антиоксидантный статус, гипергонадотропный гипогонадизм, эндокринное бесплодие.

Введение

Одной из наиболее сложных и актуальных проблем гинекологии до настоящего времени продолжает оставаться проблема бесплодного брака: согласно опубликованным данным, частота бесплодия на территории РФ колеблется от 8 до 21 % [1; 5]. Одной из причин женского бесплодия является гипергонадотропный гипогонадизм, частота которого в структуре хронической ановуляции, по разным данным, составляет от 1–3 % до 10 % [18]. Согласно современным представлениям, недостаточность яичников может развиваться вследствие снижения фолликулярного пула, нарушенного фолликулогенеза и ускорения процесса апоптоза и атрезии фолликулов. Точная природа преждевременного выключения функции яичников неясна и данная патология рассматривается как «многофакторный синдром» [7].

В последние годы при изучении патогенетических механизмов различных нейроэндокринных заболеваний, в том числе гинекологических, большое внимание уделяют изучению процессов липопероксидации. Это связано с тем, что изменение прооксидантно-антиоксидантного баланса может привести к развитию окислительного стресса. Интенсификация процессов липопероксидации, сопровождающаяся антиоксидантной недостаточностью, регистрируется у женщин при воспалительных заболеваниях репродуктивной системы [4; 14], эндометриозе [15; 17], различных формах бесплодия [9; 11; 12]. В литературе не встречаются данные об изменениях системы антиоксидантной защиты

(АОЗ) у женщин с гипергонадотропным гипогонадизмом и бесплодием.

Таким образом, целью данного исследования явилось изучение состояния системы АОЗ при бесплодии у женщин на фоне гипергонадотропного гипогонадизма.

Материалы и методы

Обследованы 42 женщины репродуктивного возраста. Группу сравнения (1-я группа) составили 30 женщин, не страдающих бесплодием и какими-либо эндокринными заболеваниями. Средний возраст женщин составил $22 \pm 1,2$ года. В основную группу вошли женщины с бесплодием и гипергонадотропным гипогонадизмом (12 пациенток, средний возраст $29 \pm 2,2$ лет). Исследования на здоровых испытуемых выполнены неинвазивными методами с информированного согласия испытуемых и соответствуют этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.). Все женщины анкетированы с учётом анамнестических данных, проведены общеклиническое, гинекологическое и лабораторное исследования. Забор крови у женщин с эндокринным бесплодием проводили из локтевой вены, натощак с 8 до 9 ч утра в соответствии с общепринятыми требованиями.

В качестве материала для биохимических исследований использовали сыворотку крови и гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Определение концентраций пролактина (ПРЛ, мЕД/мл), лютеинизирующего гормона (ЛГ, мЕД/мл), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ, мЕД/мл) проводилось радиоиммунологическим методом с использованием наборов ООО «Диас» (Россия) и анализатора «Иммуно-

тест». Иммуноферментным методом с использованием анализатора «Собос» проводилось определение уровней кортизола (Корт, нмоль/л), тестостерона (Тс, нмоль/л) (наборы «Алкор Био», Россия). Антиоксидантный статус оценивали по показателю общей антиокислительной активности крови (АОА, усл. ед.) [10], содержанию низкомолекулярных антиоксидантов α -токоферола, ретинола (мкмоль/л) [16], аскорбата [2], восстановленного и окисленного глутатионов (GSH, GSSG, мкмоль/л) [19] и активности супероксиддисмутазы (СОД, усл. ед.) [20]. Регистрацию оптических плотностей и флуоресценцию проводили с помощью спектрофлюорофотометра SHIMADZU RF-5000.

При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовались методы математической статистики, реализованные в пакете комплексной обработки данных STATISTICA 6.1.

Результаты и обсуждение

Гормональный статус пациенток с бесплодием и яичниковой недостаточностью по сравнению с группой контроля характеризуется повышением в сыворотке крови концентраций ЛГ в 4,92 раза ($p < 0,05$), ФСГ в 6,07 раза ($p < 0,05$), пролактина в 1,46 раз ($p < 0,05$) и кортизола в 1,37 раза ($p < 0,05$). Наличие изменений в отношении этих показателей были выявлены и по результатам дисперсионного анализа (F-критерий). Повышение базального

уровня гонадотропинов является ведущим симптомом данного патологического состояния. Одновременное повышение концентраций ЛГ, ФСГ, пролактина и кортизола свидетельствует об активации системы гипоталамус-аденогипофиз.

При оценке состояния системы АОЗ организма в группе бесплодных женщин с яичниковой недостаточностью отмечено повышение уровня общей антиокислительной активности крови почти в 1,86 раз ($p < 0,05$), достоверное увеличение содержания окисленного глутатиона в 1,16 раза ($p < 0,05$) при базальном уровне восстановленного глутатиона. Помимо этого, отмечено снижение в сыворотке крови данных пациенток содержания α -токоферола на 28 % ($p < 0,05$) и ретинола на 68 % ($p < 0,05$). При рассмотрении ферментативного звена АОЗ – супероксиддисмутазы различий по сравнению с контрольной группой выявлено не было. Кроме того, в данной группе пациенток по сравнению с контролем в отношении АОА, СОД, α -токоферола и аскорбата были обнаружены изменения по дисперсиям (F-критерий).

Известно, что α -токоферол влияет на различные звенья репродуктивной системы, стимулируя стероидогенез в яичниках, биосинтез белка в эндометрии и других органах-мишенях стероидных гормонов и его дефицит, безусловно, обладает патогенетической значимостью в развитии бесплодия.

Таблица 1

Содержание гормонов в сыворотке крови обследованных женщин ($M \pm m$)

Показатель	Группа сравнения, n=30	Бесплодие с гипергонадотропным гипогонадизмом, n = 12
Пролактин, мЕД/мл	307,63 $\pm$ 112,49	448,50 $\pm$ 185,94 *
ЛГ, мЕД/мл	3,35 $\pm$ 1,22	16,49 $\pm$ 14,92*
ФСГ, мЕД/мл	4,57 $\pm$ 2,45	27,68 $\pm$ 22,44*
Тестостерон, нмоль/л	2,11 $\pm$ 0,82	2,53 $\pm$ 1,22
Кортизол, нмоль/л	455,5 $\pm$ 114,50	621,83 $\pm$ 310,58*

* – достоверность различий с группой сравнения ($p < 0,05$)

Таблица 2

Общая АОА и содержание антиоксидантов в сыворотке крови обследованных женщин ($M \pm m$)

Показатель	Группа сравнения, n=30	Бесплодие с яичниковой недостаточностью, n = 12
АОА, усл. ед.	11,09 $\pm$ 0,36	20,65 $\pm$ 7,20*
СОД, усл. ед.	1,63 $\pm$ 0,01	1,65 $\pm$ 0,19
GSH, мкмоль/л	2,34 $\pm$ 0,06	2,28 $\pm$ 0,34
GSSG, мкмоль/л	1,76 $\pm$ 0,04	2,04 $\pm$ 0,25*
GSH/GSSG	1,35 $\pm$ 0,26	1,14 $\pm$ 0,22*
α -токоферол, мкмоль/л	11,29 $\pm$ 0,23	8,08 $\pm$ 2,28*
ретинол, мкмоль/л	1,88 $\pm$ 0,04	0,60 $\pm$ 0,17*
аскорбат, мкмоль/л	66,49 $\pm$ 0,88	68,48 $\pm$ 13,48

* – достоверность различий с группой сравнения ($p < 0,05$)

Многоплановость действия токоферолов на скорость перекисного окисления липидов мембран проявляется в том, что они: реагируют с радикалами кислорода на стадии инициирования окисления; являются тушителями синглетного кислорода; реагируют как антиоксиданты с перокси-радикалами липидов на стадии обрыва цепей окисления; образуют комплексы с фосфолипидами [6]. Таким образом, α -токоферол, являясь «ловушкой радикалов», активно участвует в блокировке процессов липопероксидации, чем и объясняется его повышенный расход. В условиях недостаточности этого основного эндогенного антиоксиданта нарушается и такое его свойство, как предохранение от окисления витамина А. Снижение концентрации ретинола, скорее всего, обусловлено его участием в антиоксидантной защите организма. Благодаря наличию сопряжённых двойных связей в молекуле ретинол способен взаимодействовать со свободными радикалами различных видов, в том числе и со свободными радикалами кислорода, являясь эффективным антиоксидантом, одновременно значительно усиливает антиоксидантное действие α -токоферола, обеспечивая стационарный уровень последнего [13]. Известно, что в присутствии α -токоферола ретинол устраняет свободные радикалы кислорода, тем самым предупреждая развитие процесса ПОЛ в биомембранах. Аскорбат и ретинол усиливают антиоксидантное действие α -токоферола, окисляясь, расходуются в процессах на его восстановление. Эти антиоксиданты также активируют включение селена в состав глутатионпероксидазы, которая совместно с токоферолом практически полностью подавляет чрезмерную активацию ПОЛ в биологических мембранах. Это происходит за счёт того, что α -токоферол эффективно ингибирует радикалы, а фермент разлагает гидроперекиси, препятствуя тем самым их вовлечению в окислительный цикл [3].

Увеличение содержания окисленного глутатиона при незначительном снижении восстановленного, способствуя тиол-дисульфидному переходу в белках цитоплазмы, возможно, связано со снижением активности глутатионредуктазы, назначение которой заключается в поддержании высокого уровня GSH и низкого GSSG, и, следовательно, высокого соотношения GSH/GSSG. Этот факт, однако, может объясняться и повышением активности глутатионпероксидазы, которая обеспечивает окисление глутатиона и инактивацию перекисей [8].

Заключение

У женщин с бесплодием и гипергонадотропным гипогонадизмом установлены закономерные изменения гормонального статуса, характерные для данной формы патологического состояния.

При оценке состояния системы АОЗ отмечено повышение уровня общей АОА сыворотки крови у всех больных, при повышенном содержании в крови GSSG и сниженном содержании молекулярных антиоксидантов – α -токоферола и ретинола. Скорее всего, у бесплодных женщин происходит гиперактивация процессов липопероксидации, что влечёт за собой истощение резервов системы АОЗ. В связи с этим предлагается назначение комплекса антиоксидантов для коррекции нарушений процессов ПОЛ у женщин с гипергонадотропным гипогонадизмом и бесплодием.

Литература

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / под ред. В. И. Кулакова. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2005. – 616 с.
2. Биохимические исследования в токсикологическом эксперименте / Н. И. Портяная [и др.]; ред. М. Ф. Савченкова, В. М. Прусакова. – Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1990. – С. 123–28.
3. Денисов Л. Н. Роль витаминов-антиоксидантов и селена в процессах свободнорадикального окисления и их значение в ревматологии / Л. Н. Денисов, Л. С. Лобарева // Междунар. мед. журн. – 1998. – № 5. – С. 449–453.
4. Исхакова Г. М. Молекулярно-генетические и биохимические показатели состояния микросомальной монооксигеназной системы и антиоксидантной защиты у женщин с репродуктивной патологией в Республике Башкортостан: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. М. Исхакова. – Уфа, 2007. – 23 с.
5. Кузьменко Е. Т. Клинико-эпидемиологические аспекты женского бесплодия (на примере Иркутской области): автореф. дис. ...канд. мед. наук / Е. Т. Кузьменко. – Иркутск: ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН, 2008. – 24 с.
6. Ланкин В. З. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra / В. З. Ланкин, А. К. Тихадзе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2004. – № 2. – С. 72–81.
7. Марченко Л. А. Преждевременная недостаточность функции яичников: патогенез, диагностика и заместительная гормональная терапия / Л. А. Марченко, Г. В. Тагиева, Л. М. Ильина // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 315–319.
8. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньшикова [и др.]. – М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
9. Оксидативный стресс в репродуктологии: мифы и реальность / Л. И. Колесникова [и др.] //

Мать и дитя : материалы XI Всерос. науч. форума. – Москва, 2010. – С. 403–404.

10. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г. И. Клебанов [и др.] // Лаборатор. дело. – 1988. – № 5. – С. 59–62.

11. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия / Л. И. Колесникова [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII, № 1. – С. 52–55.

12. Роль дефицита антиоксидантов различной природы у женщин с эндокринным бесплодием / А. В. Лабыгина [и др.] // Мать и дитя : материалы XI Всерос. науч. форума. – Москва, 2010. – С. 427–428.

13. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В. К. Казимирко [и др.]. – Киев : Морион, 2004. – 160 с.

14. Хамадьянова А. У. Клиническое значение исследования свободнорадикального окисления и возможности его фармакологической коррекции у больных с хроническим рецидивирующим воспалением придатков матки / А. У. Хамадьянова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. – № 1. – С. 4–8.

15. Характеристика процессов свободно-радикального окисления липидов у больных с наружным генитальным эндометриозом и эндометриоз-ассоциированным бесплодием / Л. И. Колесникова [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 5. – С. 47–53.

16. Черняускене Р. Ч. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р. Ч. Черняускене, З. З. Варшкявичене, П. С. Грибаускас // Лаборатор. дело. – 1984. – № 6. – С. 362–365.

17. Agarwal A. The role of free radicals and antioxidants in reproduction / A. Agarwal, S. Gupta, S. Sikka // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2006. – Vol. 18. – P. 325–332.

18. Davis S. R. Premature Ovarian Failure / S. R. Davis // Maturitas. – 1996. – Vol. 23. – P. 1–18.

19. Hisin P. J. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues / P. J. Hisin, R. Hilf // Anal. Biochem. – 1976. – Vol. 74. – P. 214–226.

20. Misra H. P. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase / H. P. Misra, I. Fridovich // J. Biol. Chem. – 1972. – Vol. 247. – P. 3170–3175.

Deficiency of antioxidants in women with hypergonadotrophic hypogonadism

N. V. Semenova, M. A. Darenskaya, E. S. Shaul'skaya

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

Abstract. Studying of the state of antioxidant protection in 12 women with infertility and hypergonadotrophic hypogonadism compared with the control group was performed. An increase of the level of total antioxidant activity of blood and a decrease of α -tocopherol, retinol, reduced glutathione with higher levels of its oxidized form was established.

Key words: antioxidant state, hypergonadotropic hypogonadism (primary hypogonadism), endocrinal sterility

*Семенова Наталья Викторовна
Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека СО РАМН
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16
кандидат биологических наук,
младший научный сотрудник лаборатории
патофизиологии репродукции
тел. (3952)20–45–92
E-mail: natkor_84@mail.ru*

*Даренская Марина Александровна
Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции
человека СО РАМН
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16
кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник лаборатории
патофизиологии репродукции
тел. (3952)20–45–92
E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru*

*Шаульская Елена Станиславовна
Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции
человека СО РАМН
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16
аспирант
тел. (3952)20–45–92
E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru*

*Semenova Natalia Viktorovna
Scientific Centre of the Problems
of Family Health and Human Reproduction
SB RAMS
16 Timiryazev St., Irkutsk, 664003
Ph. D. in Biology, junior research scientist
phone: (3952)20–45–92
E-mail: natkor_84@mail.ru*

*Darenskaya Marina Aleksandrovna
Scientific Centre of the Problems
of Family Health and Human Reproduction
SB RAMS
16 Timiryazev St., Irkutsk, 664003
Ph. D. in Biology, senior research scientist
phone: (3952)20–45–92
E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru*

*Shaul'skaya Elena Stanislavovna
Scientific Centre of the Problems
of Family Health and Human Reproduction SB RAMS
16 Timiryazev St., Irkutsk, 664003
doctoral student
phone: (3952)20–45–92
E-mail: iphr@sbamsr.irk.ru*