

© Л. И. Колесникова,  
Н. В. Семенова, А. В. Лабыгина,  
Л. В. Сутурина, Л. Ф. Шолохов

Учреждение РАМН Научный центр проблем  
здоровья семьи и репродукции человека  
СО РАМН, Россия, г. Иркутск

## ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ЭНДОКРИННЫМ БЕСПЛОДИЕМ

УДК: 618.177: 616.43]-07

■ В работе представлены результаты гормонального скрининга и исследования системы антиоксидантной защиты у 71 женщины с разными формами эндокринного бесплодия. У бесплодных женщин установлен высокий уровень общей антиокислительной активности сыворотки крови при повышенном расходе молекулярных антиоксидантов.

■ **Ключевые слова:** гормоны; антиоксидантная система; эндокринное бесплодие.

В настоящее время при изучении патогенетических механизмов различных нейроэндокринных заболеваний, в том числе гинекологических, наряду с исследованием гормонального статуса большое внимание уделяют оценке процессов перекисного окисления липидов–антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ). Это связано с тем, что изменение прооксидантно-антиоксидантного баланса может привести к развитию окислительного стресса [2, 4, 9], тем самым усугубляя нейроэндокринные нарушения при данных патологиях [3, 6, 8, 12, 13]. От активности антиоксидантной системы зависит поддержание гомеостаза в организме. В связи с этим исследование системы АОЗ у женщин с эндокринным бесплодием является актуальным и может позволить разработать принципы патогенетически обоснованной коррекции нарушений в системе ПОЛ-АОЗ у больных женщин.

### Цель исследования

Изучение особенностей системы АОЗ у женщин в зависимости от формы эндокринного бесплодия.

### Материалы и методы

В исследования была включена 101 женщина репродуктивного возраста. Из них 30 женщин в возрасте от 18 до 34 лет, не страдающих бесплодием и какими-либо эндокринными заболеваниями, составили группу сравнения. В основную группу вошли женщины с эндокринными факторами бесплодия (71 пациентка в возрасте от 22 до 40 лет). Пациентки с эндокринным бесплодием были разделены на 4 группы в зависимости от формы заболевания: с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) (n=18); с гипергонадотропным гипогонадизмом (n=12); с надпочечниковой гиперандрогенией (n=22); с гиперпролактинемией (n=19). По длительности бесплодия группы были сопоставимы между собой.

У всех обследуемых проводилось анкетирование с учетом анамнестических данных, а также общеклиническое, гинекологическое и лабораторное обследование. Получение информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой при включении пациентки в одну из групп. Забор крови у женщин проводили из локтевой вены, натощак, с 8 до 9 часов утра в соответствии с общепринятыми требованиями. Полученную сыворотку для гормональных исследований, плазму и гемолизат для оценки антиоксидантного статуса хранили в морозильной камере при температуре –20 °С до момента определения. Проведение гормональных исследований осуществлялось в лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы Научного центра ПЗСРЧ СО РАМН. Определение концентраций пролактина (ПРЛ), лютеинизиру-

Таблица 1

## Содержание гормонов в сыворотке крови обследованных женщин (М±σ)

| Гормональный показатель | Контроль, n=30 | Бесплодие     |                                       |                                       |                          |
|-------------------------|----------------|---------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
|                         |                | СПКЯ, n=18    | Гипергонадотропный гипогонадизм, n=12 | Надпочечниковая гиперандрогения, n=22 | Гиперпролактинемия, n=19 |
| ПРЛ, мЕД/мл             | 307,63±112,49  | 354,17±127,79 | 448,50±185,94*                        | 357,09±102,19                         | 905,16±324,00*           |
| ЛГ, мЕД/мл              | 3,35±1,22      | 12,25±4,95*   | 16,49±14,92*                          | 3,87±1,37                             | 3,93±2,06                |
| ФСГ, мЕД/мл             | 4,57±2,45      | 5,17±2,19     | 27,68±22,44*                          | 5,93±1,90*                            | 5,13±1,87                |
| Тс, нмоль/л             | 2,11±0,82      | 4,46±0,98*    | 2,53±1,22                             | 2,58±0,98                             | 2,58±1,04                |
| Корт, нмоль/л           | 455,5±114,50   | 465,44±214,44 | 621,83±310,58*                        | 459,68±163,35                         | 605,68±173,53*           |
| 17-ОН-прогест., нмоль/л | 1,62±0,41      | 1,61±0,74     | 1,40±0,58                             | 3,31±0,71*                            | 1,57±0,73                |

Примечание: \* — при  $p < 0,05$  по отношению к контролю.

щего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) проводилось радиоиммунологическим методом с использованием наборов ООО «Диас» (Россия) и анализатора «Иммунотест». Иммуноферментным методом с использованием анализатора «Cobos» проводилось определение уровней кортизола (Корт), тестостерона (Тс) (наборы «Алкор Био», Россия), 17-ОН-прогестерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) (наборы «DRG ELISAS», USA).

Исследования показателей антиокислительной защиты проведены в лаборатории патофизиологии репродукции Научного центра ПЗСРЧ СО РАМН. Антиоксидантный статус оценивали по общей антиокислительной активности крови (АОА) [5], содержанию низкомолекулярных антиоксидантов  $\alpha$ -токоферола, ретинола [7], аскорбата [1], восстановленного и окисленного глутатионов (GSH, GSSG) [10] и активности супероксиддисмутазы (СОД) [11]. Регистрацию оптических плотностей и флуоресценции проводили с помощью спектрофотометра SHIMADZU RF-5000 и спектрофотометра СФ-56.

Обработку данных проводили с помощью известных статистических методов и прикладных программ различными методами параметрической (средней ошибки (m), средне-квадратичного отклонения ( $\delta$ ), достоверность различий средних величин по t-критерию Стьюдента, F-критерию Фишера) и непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни). Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

### Результаты исследования

Результаты исследования, характеризующие состояние гипофизарно-гонадной и гипофизарно-надпочечниковой систем у пациенток с разными формами эндокринного бесплодия, представлены в таблице 1.

В сыворотке крови бесплодных женщин с СПКЯ увеличены концентрации ЛГ в 3,7 раза ( $p < 0,05$ ) и тестостерона в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ).

Гормональный статус пациенток с бесплодием и гипергонадотропным гипогонадизмом характеризуется повышением в сыворотке крови концентраций ЛГ в 4,9 раза ( $p < 0,05$ ), ФСГ в 6, 1 раза ( $p < 0,05$ ), пролактина в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и кортизола в 1, 4 раза ( $p < 0,05$ ).

В сыворотке крови бесплодных женщин с надпочечниковой гиперандрогенией повышены концентрации 17-ОН-прогестерона в 2 раза ( $p < 0,05$ ) и ФСГ в 1, 3 раза ( $p < 0,05$ ). Концентрации ДГЭА-С соответствовали нормативным значениям ( $4,89 \pm 0,49$  мкмоль/л).

Группа пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией характеризуется повышенными концентрациями в сыворотке крови пролактина в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ) и кортизола в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ).

Результаты исследований, характеризующие состояние системы АОЗ у женщин с различными формами эндокринного бесплодия, представлены в таблице 2.

У пациенток с бесплодием и СПКЯ отмечено увеличение содержания в сыворотке крови GSSG в 1,16 раз ( $p < 0,05$ ) при незначительном снижении уровня GSH. У этих женщин регистрировали снижение содержания в сыворотке крови  $\alpha$ -токоферола на 20% ( $p < 0,05$ ), ретинола на 65% ( $p < 0,05$ ) и аскорбата на 16% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, за счет усиленного расхода молекулярных антиоксидантов, общая АОА сыворотки крови увеличивалась в 1,78 раза ( $p < 0,05$ ). Результаты дисперсионного анализа (F-критерий) показали наличие изменений АОА, СОД, GSH,  $\alpha$ -токоферола в данной группе пациенток по сравнению с группой контроля.

В группе бесплодных женщин с гипергонадотропным гипогонадизмом увеличивалось содержание в сыворотке крови GSSG в 1,16 раза ( $p < 0,05$ ) при базальном уровне GSH. Помимо этого, отмечено снижение в сыворотке крови пациенток с бесплодием содержания  $\alpha$ -токоферола на 28% ( $p < 0,05$ ) и ретинола на 68% ( $p < 0,05$ ). При этом общая АОА сыворотки крови увеличена в 1,86 раз

Таблица 2

**Общая АОА и содержание антиоксидантов в сыворотке крови женщин контрольной группы и пациенток с разными формами эндокринного бесплодия ( $M \pm \sigma$ )**

| Показатель                    | Группа контроля, n=30 | Бесплодие    |                                       |                                       |                          |
|-------------------------------|-----------------------|--------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
|                               |                       | СПКЯ, n=18   | Гипергонадотропный гипогонадизм, n=12 | Надпочечниковая гиперандрогения, n=22 | Гиперпролактинемия, n=19 |
| АОА, усл. ед.                 | 11,09±1,96            | 19,69±7,18*  | 20,65±7,20*                           | 19,28±6,85*                           | 20,57±4,56*              |
| СОД, усл. ед.                 | 1,63±0,07             | 1,76±0,17    | 1,65±0,19                             | 1,59±0,26                             | 1,66±0,22                |
| GSH, ммоль/л                  | 2,34±0,34             | 2,09±0,57    | 2,28±0,34                             | 2,19±0,23                             | 2,17±0,22                |
| GSSG, ммоль/л                 | 1,76±0,24             | 2,05±0,27*   | 2,04±0,25*                            | 1,99±0,23                             | 1,94±0,25                |
| $\alpha$ -токоферол, мкмоль/л | 11,29±1,26            | 9,01±4,54*   | 8,08±2,28*                            | 8,98±4,30*                            | 9,11±3,22*               |
| Ретинол, мкмоль/л             | 1,88±0,23             | 0,65±0,28*   | 0,60±0,17*                            | 0,70±0,27*                            | 0,65±0,20*               |
| Аскорбат, мкмоль/л            | 66,49±4,82            | 55,68±16,70* | 68,48±13,48                           | 54,52±17,21*                          | 56,27±19,68*             |

Примечание: \* — при  $p < 0,05$  по отношению к контролю.

( $p < 0,05$ ). Кроме того, в данной группе пациенток по сравнению с контролем в отношении АОА, СОД,  $\alpha$ -токоферола и аскорбата были обнаружены изменения по дисперсиям (F-критерий).

У пациенток с бесплодием и надпочечниковой гиперандрогенией по сравнению с показателями контрольной группы отмечено увеличение содержания в сыворотке крови GSSG в 1,13 раза ( $p < 0,05$ ) при неизменном уровне GSH. Кроме того, в группе больных женщин отмечено снижение содержания в сыворотке крови:  $\alpha$ -токоферола на 20% ( $p < 0,05$ ), ретинола на 63% ( $p < 0,05$ ) и аскорбата на 18% ( $p < 0,05$ ). Общая АОА сыворотки крови бесплодных женщин повышена в 1,74 раза ( $p < 0,05$ ) относительно контрольных значений. Также было обнаружено увеличение диапазона изменений (F-критерий) общей АОА, СОД,  $\alpha$ -токоферола и аскорбата по сравнению с данными контрольной группы.

У пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией отмечено: увеличение уровня общей АОА сыворотки крови в 1,85 раза ( $p < 0,05$ ), увеличение содержания в крови GSSG в 1,10 раза ( $p < 0,05$ ) при неизменном уровне GSH, снижение содержания  $\alpha$ -токоферола на 19% ( $p < 0,05$ ), ретинола на 65% ( $p < 0,05$ ) и аскорбата на 15% ( $p < 0,05$ ). В отношении АОА, СОД, GSH,  $\alpha$ -токоферола и аскорбата обнаружены изменения по дисперсиям (F-критерий) в сравнении с группой контроля.

При сравнении показателей системы АОЗ в группах бесплодных женщин между собой отличия заключаются в повышенной активности СОД в группе пациенток с СПКЯ по сравнению с бесплодными женщинами с надпочечниковой гиперандрогенией в 1,11 раз ( $p < 0,05$ ). Разница заключается также в более высоком содержании аскорбата в сыворотке крови пациенток с гипергонадотропным гипогонадизмом по сравнению с бесплодными с СПКЯ в 1,23 раза ( $p < 0,05$ ) и надпочечниковой гиперандрогенией в 1,26 раза ( $p < 0,05$ ). Отличия по дисперсиям (F-критерий) выявлены в отношении GSH в группе женщин с

СПКЯ по сравнению с пациентками с надпочечниковой гиперандрогенией и гиперпролактинемией, а также по  $\alpha$ -токоферолу в группе больных с гипергонадотропным гипогонадизмом по сравнению с группами с СПКЯ и надпочечниковой гиперандрогенией.

### Обсуждение результатов

Таким образом, у женщин с эндокринным бесплодием установлены изменения гормонального статуса, характерные для каждой формы данного 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  $\alpha$ -токоферола и ретинола. Низкий уровень аскорбата выявлен во всех группах больных, кроме пациенток с гипергонадотропным гипогонадизмом. Являясь «ловушками радикалов», молекулярные антиоксиданты участвуют в блокировке процессов липопероксидации, чем и объясняется их повышенный расход. Скорее всего, у бесплодных женщин происходит гиперактивация процессов ПОЛ, что влечет за собой истощение резервов системы АОЗ. В связи с этим рекомендуется включение различных антиоксидантов в комплексную терапию для коррекции нарушений процессов ПОЛ у женщин с разными формами эндокринного бесплодия.

### Литература

1. Биохимические исследования в токсикологическом эксперименте / Портяная Н. И. [и др.]; ред. М. Ф. Савченкова, В. М. Прусакова. — Иркутск: Изд-во Иркутского ун-та, 1990. — С. 123–128.
2. Дубинина Е. Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса // Вопросы медицинской химии. — 2001. — Т. 47, вып. 6. — С. 561–581.
3. Лабыгина А. В. Эффективность эфферентных методов в комплексной терапии больных с гипоталамическим

- синдромом и репродуктивными нарушениями: автореф. дис. ... к-та мед. наук. — Иркутск, 2004. — 26 с.
4. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Меньщикова Е. Б. [и др.]. — М.: Слово, 2006. — 556 с.
  5. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Клебанов Г. И. [и др.] // Лабораторное дело. — 1988. — № 5. — С. 59–62.
  6. *Сутурина Л. В., Колесникова Л. И.* Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическими синдромами. — Новосибирск: Наука, 2001. — 134 с.
  7. *Черняускене Р. Ч., Варикявичене З. З., Грибаускас П. С.* Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови // Лабораторное дело. — 1984. — № 6. — С. 362–365.
  8. *Agarwal A., Allamaneni S. S.* Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction // Reprod Biomed Online. — 2004. — Vol. 9. — P. 338–347.
  9. *Betteridge D. J.* What is oxidative stress // Metabolism. — 2000. — Vol. 49. — P. 1865–1874.
  10. *Hisin P. J., Hilf R.* Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues // Anal. Biochem. — 1976. — Vol. 74. — P. 214–226.
  11. *Misra H.P., Fridovich I.* The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase // J. Biol. Chem. — 1972. — Vol. 247. — P. 3170–3175.

12. Oxidative stress and the ovary / Behrman H. R. [et al.] // J. Soc. Gynecol. Investig. — 2001. — Vol. 8. — P. 40–42.
13. The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome / Yilmaz M. [et al.] // Human Reproduction. — 2005. — Vol. 20, № 12. — P. 3333–3340.

Статья представлена А. В. Арутюняном,  
ГВ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,  
Санкт-Петербург

#### ESTIMATION OF THE ANTIOXIDANT STATUS AT WOMEN WITH ENDOCRINE STERILITY

Kolesnikova L. I., Semenova N. V., Labigina A. V.,  
Suturina L. V., Sholohov L. F.

■ **Summary:** In work results of hormonal screening and research of system antioxidant protection at 71 women with different forms of endocrine sterility are presented. At sterility women high level of general antioxidant activity of the blood at raised expense of molecular antioxidants is established.

■ **Key words:** hormones; antioxidant system; endocrine sterility.

#### ■ Адреса авторов для переписки

*Колесникова Любовь Ильинична* — директор, член.-корр. РАМН, профессор.

УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

**E-mail:** iphr@sbamsr.irk.ru

*Семенова Наталья Викторовна* — м. н. с. лаборатории патофизиологии репродукции, к. б. н.

УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

**E-mail:** iphr@sbamsr.irk.ru

*Лабьгина Альбина Владимировна* — д. м. н., с. н. с. лаборатории гинекологической эндокринологии.

УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

**E-mail:** iphr@sbamsr.irk.ru

*Сутурина Лариса Викторовна* — руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья, зав. лаборатории гинекологической эндокринологии, д. м. н., профессор.

УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

**E-mail:** iphr@sbamsr.irk.ru

*Шолохов Леонид Федорович* — руководитель лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, д. м. н.

УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН. 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

**E-mail:** iphr@sbamsr.irk.ru

*Kolesnikova Lubov Iljinichna* — MD, professor, a Fellow member of the RAMS, director.

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

**E-mail:** iphr@sbamsr.irk.ru

*Semenova Natalia Viktorovna* — the scientific employee of laboratory pathophysiology reproductions.

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

**E-mail:** iphr@sbamsr.irk.ru

*Labygina Albina Vladimirovna* — PhD, MD Laboratory gynecological endocrinology.

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

**E-mail:** iphr@sbamsr.irk.ru

*Suturina Larissa Viktorovna* — MD, Professor, Head of the Laboratory of gynecological endocrinology.

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

**E-mail:** iphr@sbamsr.irk.ru

*Sholokhov Leonid Fedorovich* — M.D, head of laboratory of physiology and pathology of endocrine system.

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

**E-mail:** iphr@sbamsr.irk.ru