

Л.В. Сутурина

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ИНСТИТУТА ПЕДИАТРИИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН ПО ПРОБЛЕМАМ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

В статье представлены основные результаты научно-исследовательской работы сотрудников Института педиатрии репродукции человека по проблемам репродуктивного здоровья за 1997–2007 гг.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, эндокринные болезни, бесплодие

BASIC RESULTS OF FUNDAMENTAL RESEARCHES OF INSTITUTE OF PEDIATRICS AND HUMAN REPRODUCTION SC ME ESSC SB RAMS ON REPRODUCTIVE HEALTH PROBLEMS

L.V. Sutura

SC ME ESSC SB RAMS, Irkutsk

The paper presents basic results of research work performed by the research workers of Institute of pediatrics and human reproduction on reproductive health problems for the period of 1997–2007.

Key words: reproductive health, endocrine diseases, sterility

Состояние репродуктивного здоровья населения страны является одной из ключевых медико-социальных проблем, одним из важнейших факторов национальной безопасности. Одним из постулатов современной экологической репродуктологии является утверждение о том, что репродуктивная функция женского организма, которая считается интегральным показателем состояния здоровья, может рассматриваться как индикатор состояния окружающей среды (Айламазян Э.К., 2005). Все исследования последних лет, которые проводились в институте педиатрии и репродукции человека Научного центра медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН, посвящены изучению основных механизмов формирования нарушений репродуктивного здоровья в экологически неблагоприятных условиях Восточной Сибири

В 1997–2002 гг. проводились исследования по изучению основных звеньев патогенеза нейроэндокринных синдромов, сопровождающихся нарушениями репродуктивной функции у женщин Восточной Сибири, в которых принимали участие сотрудники лабораторий патофизиологии репродукции, иммунологии и иммунопрофилактики, генетико-биохимических проблем онтогенеза, эпидемиологии, математического моделирования и прогнозирования.

В результате проведенных эпидемиологических исследований были получены данные о распространенности гипоталамического синдрома (ГС) и структуре нарушений репродуктивной функции при гипоталамическом синдроме среди женщин и девушек г. Иркутска: так, установлено, что гипоталамический синдром встречается у 39 из 100 17–18-летних девушек, а у женщин репродуктив-

ного возраста составляет 12,4 на 100 обследованных. Наиболее часто у девушек при ГС выявляется дисфункция яичников (45%), реже — поликистоз и гиподисфункция яичников (гипогонадизм) — по 27,5%. Реализация репродуктивного потенциала у больных с ГСПП ниже, чем у их здоровых сверстниц. Поликистоз яичников выявляется у 53%, а дисфункция яичников — у 47% женщин репродуктивного возраста с ГС, что объясняет высокую частоту (45,8%) бесплодия у данных пациенток.

Поскольку гипоталамус играет ключевую роль в регуляции взаимодействия нейроэндокринной, иммунной систем организма, а также процессов метаболизма, гипоталамический синдром с различными нейроэндокринными, в том числе — репродуктивными нарушениями, был выбран в качестве модели для выявления основных закономерностей и механизмов нарушения репродуктивной функции у женщин

В результате проведенных исследований было установлено, что состояние основных регуляторных систем у больных с ГС имеет характерные возрастные особенности, а также отличается в зависимости от варианта репродуктивных нарушений и имеет принципиальные различия в сравнении с таковым у здоровых лиц. Впервые установлено, что антиоксидантная недостаточность с повышением соотношения между малоновым диальдегидом и токоферолом является важным звеном патогенеза гипоталамического синдрома пубертатного периода у девушек. Доказано, что у женщин с гипоталамическим синдромом имеется тесная взаимосвязь между нарушениями гонадотропной регуляции (снижением уровня фолликулостимулирующего гормона) и увеличением активнос-

ти процессов свободнорадикального окисления липидов с повышением концентраций конечных продуктов СРО.

В ходе исследований впервые показаны возрастные отличия адаптационных реакций у больных гипоталамическим синдромом: повышение уровня пролактина и кортизола у женщин репродуктивного возраста с ГС имеют компенсаторно-приспособительный характер и ассоциированы с увеличением антиоксидательной активности; у девушек с гипоталамическим синдромом гиперпролактинемия сопровождается снижением концентрации продуктов СРО только при дисфункции яичников; установлено, что гиперпролактинемия, являясь одним из звеньев патогенеза ГС, наряду с этим обуславливает уменьшение объема поликистозно измененных яичников за счет уменьшения соотношения ЛГ/ФСГ, что может рассматриваться, как механизм адаптации. У женщин репродуктивного возраста с гипоталамическим синдромом показана важная иммунорегуляторная роль пролактина, выражающиеся в увеличении общего числа лимфоцитов, В-лимфоцитов и активности фагоцитоза при гиперпролактинемии. В результате проведенных исследований получены важные данные о роли сопутствующей тиреоидной патологии в формировании у больных ГС гиперпролактинемии, антиоксидантной недостаточности и нарушений иммунного ответа.

В исследованиях сотрудников института показана связь изменений биоэлементного состава крови и активности антиоксидантных систем при гипоталамическом синдроме. Отмечено, что у женщин с гипоталамическим синдромом повышение уровня меди в сыворотке крови коррелирует с увеличением антиоксидательной активности. У женщин с ГС выявлена связь биоэлементного состава крови и некоторых гормональных показателей: повышенный уровень меди в сыворотке крови сочетается со снижением концентраций лютеинизирующего гормона при поликистозе яичников.

Перспективными, с позиций современных представлений о предиктивной медицине, являются полученные нами данные о диагностической и прогностической значимости определения в качестве генетического маркера гипоталамического синдрома полиморфизма гипервариабельного локуса Аро В 3' HVR с числом tandemных повторов более 36: в исследованной совокупной группе женщин города Иркутска обнаружено, что доля аллелей 3' АроВ HVR с числом tandemных повторов более 36 выше, чем в других регионах, выявлена тенденция увеличения частоты аллелей с большим количеством tandemных повторов ($HVE > 36$) у женщин с гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП), гипоталамическим синдромом репродуктивного периода с поликистозом яичников (ГСРП + ПКЯ) и гипогонадотропным состоянием (ГС), которая может ассоциироваться с развитием данных заболеваний.

По результатам работы по данной тематике были защищены 3 кандидатские (З.Ю. Даржаев,

И.Н. Данусевич, С.О. Павлова, 2000 г., Н.А. Курашова, 2005 г.) и 1 докторская (Л.В. Сутурина, 2002 г.) диссертации, опубликовано значительное число печатных работ, в том числе — 1 монография.

Дальнейшие исследования (2003 — 2005 гг.) были посвящены изучению основных закономерностей и патогенетических механизмов развития нарушений репродуктивного потенциала при эндокринной патологии в различных экологических условиях.

Одним из направлений работы было исследование закономерностей формирования нарушений полового развития и менструальной функции у девочек и девушек, больных сахарным диабетом 1 типа, в условиях крупных промышленных городов Сибири. Впервые отмечено, что гонадотропная функция гипофиза у девочек и девушек с СД 1 типа характеризуется снижением концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) вне зависимости от степени отставания в половом и физическом развитии, а снижение базального уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и пролактина наблюдается при выраженном половом и физическом инфантилизме. Получены приоритетные данные об особенностях функционирования неферментативного звена антиоксидательной системы (глутатиона, альфа-токоферола и ретинола), а также их роли в развитии выраженных нарушений полового развития и менструальной функции у девочек и девушек, больных СД 1 типа. Определены современные структурные особенности и иерархическая значимость медико-биологических, социальных, эколого-гигиенических факторов риска формирования задержки полового и физического развития, нарушений менструальной функции у девочек и девушек, больных СД 1 типа. По результатам данного исследования защищены 2 кандидатские диссертации (О.Я. Лещенко, М.А. Даренская, 2005 г.).

Наряду с этим, сотрудниками Института педиатрии и репродукции человека были продолжены исследования механизмов нарушения репродуктивной функции у женщин с гипоталамическим синдромом. Так, было изучено состояние гормонально-метаболических систем у женщин с гипоталамическим синдромом при наличии инфекций, передающихся половым путем. Установлено, что при инфекциях, передающихся половым путем, развитие репродуктивных нарушений у женщин с гипоталамическим синдромом определяется как за счет участия инфекционного фактора в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза и трубной окклюзии, так и вследствие гормонально-метаболических нарушений.

В ходе данных исследований было показано, что при наличии инфекций, передающихся половым путем, в условиях эндогенной интоксикации у женщин с ГС и бесплодием развивается дисфункция гонадотропных гормонов гипофиза с увеличением соотношения ЛГ/ФСГ и повышением риска развития поликистоза яичников. Выявлено, что у женщин с ГС и бесплодием на фоне микст-ин-

фекций, передающихся половым путем, одновременно с недостаточностью токоферола регистрируется относительное снижение активности процессов ПОЛ, в сравнении с пациентками с моноинфекцией.

По результатам данного раздела работ защищена кандидатская диссертация (Н.А. Неронова, 2005 г.).

Поскольку проблема коррекции нарушений репродуктивной функции при нейроэндокринных синдромах оставалась актуальной, на следующем этапе работы было дано патогенетическое обоснование применения эфферентных методов лечения в комплексной терапии женщин репродуктивного возраста с гипоталамическим синдромом и репродуктивными нарушениями. Установлено, что эффективность эфферентных методов лечения при гипоталамическом синдроме зависит от индекса массы тела: у больных с ожирением более эффективен метод непрямого электрохимического окисления, который способствует коррекции гормональных нарушений, снижению уровней эндогенной интоксикации, коррекции антиоксидантной недостаточности. У больных с избыточной массой тела эффективен метод ультрафиолетового облучения крови. В целом, дифференцированная, патогенетически обоснованная коррекция гормонально-метаболических нарушений у женщин с репродуктивными расстройствами на фоне гипоталамического синдрома, позволила добиться нормализации менструального цикла у 67–78 % женщин. По результатам данной работы защищена кандидатская диссертация (А.В. Лабьгина, 2004 г.).

С 2006 года сотрудники лабораторий Института педиатрии и репродукции человека продолжают свою научно-исследовательскую деятельность в рамках темы 013 «Основные механизмы формирования нарушений репродуктивного здоровья в экологически неблагоприятных условиях Восточной Сибири».

При анализе предварительных результатов эпидемиологических исследований получены ориентировочные данные о распространенности репродуктивных нарушений у подростков и частоте бесплодия в браке в регионе, которая составляет не менее 17 %. Установлена роль гормонально-метаболических нарушений в патогенезе бесплодия, ассоциированного с различными формами генитального эндометриоза, предложены дополнительные диагностические критерии эндометриоз-ассо-

циированного бесплодия. Результаты представлены в диссертационном исследовании Е.В. Ермоловой (2006). Получены результаты исследования элементного состава спермы и гормонально-метаболических показателей при нарушениях сперматогенеза у мужчин.

Предполагается дальнейшая работа по оценке количественных и качественных параметров репродуктивного здоровья в современных экологических условиях Иркутской области и Республики Бурятия на популяционном уровне, изучению степени реализации детородного потенциала и особенностей структуры бесплодного брака с выявлением региональной специфики.

Далее будет продолжено исследование патогенетически значимых механизмов формирования репродуктивных нарушений в экологически неблагоприятных условиях Восточной Сибири: анализ делеционного полиморфизма в генах системы детоксикации при бесплодном браке, изучение характера гормонально-метаболических изменений при нарушениях репродуктивной функции, роли нарушений биоэлементного статуса в развитии репродуктивных расстройств у женщин и мужчин.

Проведено проспективное исследование безопасности применения современных низкодозированных КОК женщинами молодого репродуктивного возраста в течение 12 месяцев, с оценкой побочных эффектов, динамики гормональных, метаболических показателей, элементного состава крови. Полученные результаты представлены на Всероссийских, региональных конференциях, опубликованы, представлены в диссертации Н.Л. Сверкуновой (2006 г.). Продолжается анализ особенностей восстановления фертильности после применения КОК, в том числе и у женщин с эндокринной патологией.

На основании проведенных исследований будут выявлены наиболее значимые социально-экономические и медико-биологические факторы, определяющие репродуктивное здоровье женщин и мужчин, дана оценка эффективности и безопасности современных методов планирования семьи в условиях Восточной Сибири, определена приоритетность диагностических мероприятий при бесплодном браке с учетом структуры и основных механизмов репродуктивных нарушений и предложены патогенетически обоснованные рекомендации по сохранению репродуктивного потенциала населения Восточной Сибири.