

О СВЯЗИ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА

Проведено исследование элементного статуса в зависимости от состояния репродуктивной функции. Выявлена тенденция к преобладанию содержания токсичных микроэлементов в биосубстратах организма с нарушениями репродуктивного здоровья. В эксперименте показано прямое влияние токсичных элементов на органы воспроизводства у лабораторных животных

В условиях экономической нестабильности, критической демографической ситуации в нашей стране особую социальную значимость приобретает проблема охраны репродуктивного здоровья населения [3]. Одной из причин подобных тенденций является нарушение минерального обмена. Большое влияние оказывает неблагоприятная экологическая и биогеохимическая обстановка, поскольку для нее характерен дефицит таких эссенциальных микроэлементов, как йод и селен [2; 5; 9], участвующих в регуляции репродуктивной функции [1; 6].

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей элементного статуса девочек и девушек 13-20 лет, проживающих длительное время в Оренбургской области. Для прямого подтверждения данных о влиянии элементной обеспеченности на репродуктивную функцию, проведены экспериментальные исследования на лабораторных животных, в ходе которых мы попытались смоделировать в организме белых крыс состояние дефицита по эссенциальным микрорелементам (йод, селен, цинк), оказывающим существенное влияние на репродуктивную функцию, и избытка – по токсичным (кадмий и свинец).

Материалы и методы

Нами были исследованы девочки-подростки и девушки в возрасте 13-20 лет, всего 240 человек, и разделены по социальному принципу. Было сформировано три возрастные группы: 1-я – девочки в возрасте 13 – 15 лет – ученицы средних школ, 2-я – девушки в возрасте 16 – 17 лет – ученицы колледжей, 3-я – девушки в возрасте 18 – 20 лет – студентки университета.

Для оценки состояния репродуктивного здоровья девочек и девушек использовался метод анкетирования, в результате которого были оценены основные показатели репродуктивного здоровья респонденток: порядок и своевременность появления вторичных половых признаков, возраст наступления менархе, состояние менструальной функции [4; 8]. По итогам анкетирования каждую

из трех возрастных групп мы разделили на две подгруппы: 1 – подгруппа без признаков нарушений репродуктивного здоровья, 2 – подгруппа с признаками нарушений репродуктивного здоровья. В указанные подгруппы не вошли девочки и девушки с наличием в анамнезе воспалительных процессов в органах малого таза, обуславливающих вторичный характер нарушений.

Для оценки элементного статуса в волосах исследовалось содержание 24 химических элементов (Ag, Al, As, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, I, K, Mg, Mn, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, V, Li, Hg, Zn). Оценка элементного состава волос проводилась в лаборатории АНО «Центр биотической медицины» (г. Москва) с использованием методов атомно-эмиссионной и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргоновой плазмой на приборах Optima 2000DV и ELAN 9000 (Perkin Elmer, США). Сравнение значений концентрации химических элементов в волосах производилось со значениями средних интервалов по центильной шкале, составленной при широкомасштабном популяционном исследовании на территории РФ [7].

Экспериментальные исследования на лабораторных животных были проведены после оценки элементного статуса девочек и девушек, и группы животных формировались с учетом полученных результатов. Для этого в условиях вивария Института биоэлементологии ОГУ было сформировано 2 группы самок крыс линии Wistar (n = 20). Эксперимент включал два последовательных периода продолжительностью 21 день каждый. В ходе первого животные обеих групп содержались на специально приготовленной диете, позволяющей выровнять группы по элементному составу. Затем животных перевели на режим основного учетного периода, в основе кормления лежал полусинтетический рацион, исключаящий йод, селен и цинк. I опытная группа получала токсические дозы свинца (0,004 мг/гол · сут сернокислого свинца) и кадмия (3 мг/гол · сут сернокислого кадмия). В рацион II опытной группы помимо перечисленных токсикантов вводилась комбинация эссенциаль-

ных элементов – йод (0,332 мкг/гол · сут йодистого калия), селен (0,0001 г/гол · сут селенопирана) и цинк (0,042 мг/гол · сут сернокислого цинка). Величины дозировок рассчитывались по рекомендациям Дж. Эмсли [11]. Контрольная группа животных содержалась в тех же условиях вивария и получала полноценный сбалансированный комбикорм. В начале и конце периодов под эфирным рауш-наркозом проводили убой животных, в ходе которого отделяли органы воспроизводства (яичники) и отбирали кровь для оценки содержания эстрогена. При гистологическом исследовании яичников спользовались методы световой микроскопии и морфометрии; для количественного определения содержания полового гормона в сыворотке крови использовался метод иммуноферментного анализа. Статистическая обработка полученного материала проводилась с применением общепринятых методик с использованием программных пакетов «Exel 2000», «Statistica 6.0»

Результаты и их обсуждение

При анализе средних значений содержания химических элементов в волосах девочек и девушек всех возрастных групп, независимо от состояния репродуктивной функции, и сравнении их с общероссийскими значениями, соответствующими средним интервалам центильной шкалы, обращает на себя внимание избыточное содержание таких макроэлементов как Са и Mg. Средние значения К, Na и P находятся в пределах среднероссийских значений, с тем отличием, что значения P в 3-й группе – ниже нижней границы среднего центильного интервала. В ряду эссенциальных и условно-эссенциальных микроэлементов значения содержания Cu, Mn и Si во всех группах, а Ni – во 2-й и 3-й группах, превышают средние центильные интервалы. В 3-й возрастной группе значения Cr – ниже. Средние значения содержания Se во всех возрастных группах отображают состояние дефицита, что полностью подтверждает результаты исследований Нотовой С.В. Содержание остальных эссенциальных и условно-эссенциальных микроэлементов находится в пределах значений средних центильных интервалов, за исключением Zn – в 1-й группе и Co и Li – в 3-й группе. В ряду токсичных и условно-токсичных микроэлементов средние значения содержания Be, Hg и Sn в трех группах соответствуют среднему центильному интервалу. Содержание в волосах Cd, Pb и Al в 1-й и 2-й группах варьирует в зависимости от состояния репродуктивной функции. В 3-й возрастной группе средние значения всех токсичных и

условно-токсичных микроэлементов не выходят за пределы интервалов среднероссийских значений.

Анализ средних значений содержания химических элементов в волосах в зависимости от состояния репродуктивной функции выявил следующие особенности.

Первая возрастная группа. Содержание Mg в 1-й подгруппе достоверно выше ($p \leq 0,01$), чем во 2-й, также наблюдается тенденция к преобладанию Са. Имеется тенденция к более высокому содержанию К, Na и P в волосах девочек 2-й подгруппы. В ряду эссенциальных и условно-эссенциальных микроэлементов в 1-й подгруппе имеется преобладание содержания Cu и Si и более низкое содержание Mn. Средние значения содержания Se в обеих подгруппах отображают состояние дефицита. Избыточное содержание Zn ($p \leq 0,05$) и Ni отмечается лишь в 1-й подгруппе. Имеется тенденция к преобладающему содержанию Co, Cr и I в 1-й подгруппе, As ($p \leq 0,05$), Li ($p \leq 0,05$), V, Fe – во 2-й подгруппе. Среди токсичных и условно-токсичных микроэлементов содержание Cd превышает верхние границы нормы во 2-й подгруппе, в то время как в 1-й подгруппе находится в ее пределах. Средние значения содержания Be, Hg, и Sn в обеих подгруппах, Al и Pb – во 2-й подгруппе соответствуют среднему центильному интервалу. Средние значения Al и Pb в 1-й подгруппе не превышают нижней границы нормы.

Учитывая большой разброс значений содержания химических элементов в волосах исследованных лиц, мы сочли необходимым оценить количество лиц с отклонениями от нормативных пределов. Несмотря на то, что средние значения некоторых химических элементов находятся в пределах среднероссийских значений, большое число лиц имеют пониженное либо повышенное содержание этих элементов в волосах. Так, в 1-й подгруппе преобладающее число исследованных девочек (66,7%) имеют дефицит К, 44,4% – дефицит I и 30,6% – дефицит Na. Во 2-й подгруппе, по сравнению с 1-й, резко сокращено число лиц с дефицитом данных элементов (33,3%, 33,3% и 11,1% соответственно) и увеличено число лиц с избытком P, Fe и Li. Во всех наблюдаемых подгруппах присутствует тотальный дефицит Se, что согласуется с данными других исследований [5]. В ряду токсичных и условно-токсичных микроэлементов обращает внимание резкое возрастание во 2-й подгруппе числа лиц с превышением содержания в волосах Cd и Pb (с 2,8% и 5,6% до 33,3% и 22,2% соответственно).

Вторая возрастная группа. В 1-й подгруппе наблюдаются достоверно более низкие значения К ($p \leq 0,01$) и Р ($p \leq 0,05$), а также тенденция к более низкому содержанию Na. Также в 1-й подгруппе значение Са выше, а Mg ниже, чем во 2-й подгруппе. В ряду эссенциальных и условно-эссенциальных микроэлементов значения содержания Cu, Mn, Ni и Si превышают средние центильные интервалы, причем в 1-й подгруппе преобладает содержание Mn и Si. Содержание остальных эссенциальных и условно-эссенциальных микроэлементов находится в пределах значений средних центильных интервалов, при этом в 1-й подгруппе имеется тенденция к преобладающему содержанию Cr и более низкому содержанию Zn, As, I, Fe и Se. Средние значения содержания Cu, Ni, Co, V и Li в подгруппах не имеют значимых различий. Обращает на себя внимание, что во 2-й подгруппе девушек прослеживается тенденция к более высокому содержанию Cd, Pb и Al.

Оценивая количество лиц с отклонениями от нормативных пределов, мы выяснили, что во 2-й подгруппе по сравнению с 1-й подгруппой уменьшается доля лиц с недостатком в волосах таких макроэлементов, как К, Na и Р и некоторых эссенциальных микроэлементов (Co, Fe, Zn и I), но возрастает количество лиц с недостатком Cr. Обращает на себя внимание высокое распространение дефицита К (71,4% в 1-й подгруппе и 57,1% – во 2-й) и I (40,5% и 21,4% соответственно). Особо нужно отметить, что во 2-й подгруппе растет число лиц с превышением содержания в волосах всех токсичных микроэлементов, кроме Hg.

Третья возрастная группа. В 1-й подгруппе преобладает величина Na, по остальным макроэлементам значимые различия отсутствуют. В ряду эссенциальных и условно-эссенциальных микроэлементов во 2-й подгруппе преобладает содержание Cu, Ni и Si, средние значения Mn более низкие. Во всей 3-й группе также отмечается дефицит Se, и во 2-й подгруппе его значение ниже, чем в 1-й. Во 2-й подгруппе имеется достоверно более низкое содержание в волосах девушек I ($p \leq 0,01$) и тенденция к преобладающему содержанию Zn, As и Fe. Имеется дефицит Co в волосах девушек 1-й подгруппы и избыток Li – во 2-й. Хотя средние значения всех токсичных и условно-токсичных микроэлементов в 3-й возрастной группе не выходят за пределы интервалов среднероссийских значений, во 2-й подгруппе девушек отмечено достоверно более высокое содержание Cd ($p \leq 0,05$), также прослеживается тенденция к преобладанию Pb и Al.

При оценке количества лиц с отклонениями от нормативных пределов мы выяснили, что в обеих подгруппах значительное число девушек имеют дефицит К (60, 3% – в 1-й и 59,4% – во 2-й подгруппе), дефицит Na – 43,1% и 50% соответственно, также высоко распространенный дефицит I – 27,6% девушек в 1-й подгруппе и половина всех девушек (50%) во 2-й подгруппе. Следует указать на то, что во 2-й подгруппе растет число лиц с превышением содержания в волосах таких токсичных микроэлементов, как Sn, Cd и Al.

Экспериментальные исследования. Анализ гистологических данных выявил следующее. В условиях создания дефицита микроэлементов в диете лабораторных крыс и формировании однородности групп по минеральному составу в яичниках животных уменьшается количество растущих фолликулов, относительная их объемная плотность снижается, по сравнению с контролем. Достоверно, по сравнению с контролем, увеличиваются показатели относительного объема атретических тел и интерстиция. Уменьшается, по сравнению с контролем, количество и относительная плотность желтых тел. Из-за активизации атрезии растущих и антральных овариальных фолликулов, которую мы выявили у этой группы животных, изменились овариально-стромальные отношения. Нарушение этих связей оказало негативное влияние на вступление фолликулов в рост и дальнейшую динамику роста. Эстрадиол, уровень которого в сыворотке крови этой экспериментальной группы недостоверно отличается от показателей контрольной группы, видимо продуцируют атретические тела и интерстиций. При добавлении к полусинтетическому рациону свинца и кадмия в яичниках животных выявляется полнокровие, отек интерстиция, в органе выявляются кистоподобные структуры, и идет активный процесс атрезии фолликулов. В процессе происходящей атрезии в фолликулах наблюдается лютеинизация клеток фолликулярного эпителия – образование лютеинподобных клеток. Обращает на себя внимание тот факт, что описанные изменения с фолликулами происходят на фоне преобладающего количества в органе желтых тел. Уровень эстрадиола в сыворотке крови этой группы животных умеренно повышен. Достоверное увеличение у этой экспериментальной группы атретических тел, уменьшение количества растущих и антральных фолликулов с признаками лютеинизации фолликулярных клеток, увеличение стромы за счет полнокровия и отека, свидетельствует не только о нарушении стро-

мально-фолликулярных ауто- и паракринных связей, но следует полагать, и о нарушении центрального звена регуляции, тем более, что по сведениям Miller R.K. et al. [12] кадмий и свинец при введении в организм подопытных животных обнаруживается не только в тканях гонад, но и в гипоталамусе и в гипофизе. При добавлении в диету группы, получающей полусинтетический рацион, свинец и кадмий, комплекса микроэлементов в яичнике экспериментальных животных увеличивается относительная плотность растущих фолликулов и атретических тел. Кистоподобные образования не обнаруживаются. Наряду с процессами атрезии активизируется и процесс овуляции, о чем свидетельствует факт увеличения относительной плотности желтых тел и нередкое обнаружение половых клеток в рядом расположенных срезах яйцевода. В яичнике обнаруживаются тела в стадии пролиферации и васкуляризации. Таким образом, добавление к полусинтетическому рациону токсических доз кадмия и свинца тормозит процесс овуляции, способствуя развитию кистоподобных полостей на месте фолликулов. Увеличивается относительная плотность атретических тел и интерстиция при уменьшении числа фолликулов. Выявленные структурно-функциональные сдвиги в тканях яичника, вероятно, связаны с включением в адаптационный процесс гормонов переднего гипоталамуса, регулирующих деятельность яичника. Введение комплекса микроэлементов при воздействии токсических доз кадмия и свинца оказывает протективный эффект на структурный гистон яичника, проявляющийся активизацией процессов овуляции, уменьшением количества кистозных полостей, активизацией продукции эстрадиола.

Подводя итог вышесказанному, можно отметить, что во всех наблюдаемых возрастных группах у девочек и девушек, независимо от состояния их репродуктивного здоровья, мы наблюдаем превышение содержания в волосах таких макроэлементов, как Ca и Mg, и эссенциальных и условно-эссенциальных микроэлементов – Cu, Mn и Si. Обращает на себя внимание высокое распространение среди девочек и девушек количества лиц с дефицитом I, а также тотальный дефицит Se. В 1-й возрастной группе достоверно более низкие значения по Zn отмечены у девочек с признаками нарушений репродуктивной функции. Данный факт вызывает особое беспокойство ввиду того, что I, Se и Zn имеют важное значение для репродуктивного здоровья. Мы отметили, что в волосах девочек 1-й возрастной группы, имеющих признаки нарушений репродуктивного здоровья, средние значения содержания Cd превышают верхние границы нормы. Во всех возрастных группах у девочек и девушек с признаками нарушений репродуктивного здоровья имеется тенденция к преобладанию практически всех токсичных элементов, особенно Cd и Pb. Создается так называемый порочный круг, когда избыток одних элементов усугубляет уже существующий дефицит других химических элементов, необходимых для поддержания физиологической функции. Смоделированная на животных экологическая ситуация подтверждает пагубное воздействие на репродуктивное здоровье дефицита эссенциальных и избытка токсичных элементов, а также протективный эффект эссенциальных микроэлементов на структуру яичника. Все это указывает на необходимость проведения коррекции элементного статуса при осуществлении профилактики и лечения нарушений репродуктивного здоровья.

Список использованной литературы:

1. Аникина Л.В., Никитина Л.П. Селен – экология, патология, коррекция. – Чита, 2002. – 400 с.
2. Боев В.М., Верещагин Н.Н., Скачкова М.А., Быстрых В.В., Скачков М.В. Экология человека на урбанизированных и сельских территориях. – Оренбург: Оренбургское кн. изд-во, 2003. – 392 с.
3. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России // Акушерство и гинекология. – 2002. – №2. – С. 4 – 7. Левченко И.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз. // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Том 48. – №2. – С. 13 – 22.
4. Латышевская Н.И., Вдовин С.В., Герусова Г.П., Макаркин И.В. Состояние репродуктивной системы подростков как критерий влияния окружающей среды на их здоровье // Среда обитания и здоровье населения: материалы Всероссийской науч.-практ. конф., том 2. – Оренбург, 2001. – С. 3 – 5.
5. Нотова С.В. Эколого-физиологическое обоснование методов коррекции элементного статуса и функциональных резервов организма человека // Дисс. ... докт. мед. наук – М., 2005. – 314 с.
6. Панченко Л.Ф., Маев И.В., Гуревич К.Г. Клиническая биохимия микроэлементов. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004. – 363 с.
7. Скальный А.В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС // Микроэлементы в медицине. – 2003. – Т.4 – Вып.1. – С.55 – 56.
8. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – С.-Петербург: СОТИС, 1995. – 223 с.
9. Утенина В.В., Плигина Е.В., Утенин В.В., Барышева Е.С., Горлов А.В., Карпов А.И. Дисбаланс микроэлементов в организме детей с экологозависимой патологией // Гигиена и санитария. – 2002. – №5. – С. 57-59.
10. Фролова О.Г., Ильичева И.А. Вопросы охраны репродуктивного здоровья в решениях коллегий Минздрава РФ 2002 // Акушерство и гинекология. – 2003. – №4. – С. 63 – 64.
11. Эмсли Дж. Элементы: пер.с англ. – М.: Мир, 1993. – 256 с., ил.
12. Miller R.H., Bellinger D. Metals. In: Occuhat. Environ. Reprod. Hazards. Baltimore, Williams and Wilkins, 1993, – P. 233 – 252.