

УДК 612.66-055.2:546.815/819.616-007.61:611.664

© Е. А. Соловьёва, А. В. Чурилов, К. П. Козлов, 2012.

## СВИНЕЦ В БИОСРЕДАХ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ

**Е. А. Соловьёва, А. В. Чурилов, К. П. Козлов**

*Отдел восстановления репродуктивной функции (зав. – профессор А. В. Чурилов), Государственное учреждение «ИНВХ им. В. К. Гусака НАМН Украины»; Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк. Государственное учреждение «Институт медицины труда НАМН Украины», г. Киев.*

**THE LEAD IN BIOLOGICAL MEDIA OF WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN REPRODUCTIVE AGE**  
**E. A. Solovyova, A. V. Churilov, K. P. Kozlov**

### SUMMARY

By means of spectrometric analysis, it was studied the content and distribution of lead in biological media of women with endometrial hyperplasia in reproductive age from 37 to 46 years. The increase in the concentration of lead during the studied reproductive period was observed in tested biological media (blood plasma, cervico-vaginal secretions and menometrorrhagia fluid). The highest increase of metal was found in menometrorrhagia fluid of women with atypical endometrial hyperplasia.

**СВИНЕЦЬ В БІОСЕРЕДОВИЩАХ У ЖІНОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ У РЕПРОДУКТИВНОМУ ВІЦІ**  
**Є. А. Соловйова, А. В. Чурилов, К. П. Козлов**

### РЕЗЮМЕ

Спектрометрично вивчено зміст і розподіл свинцю у біосередовищах у жінок з гіперплазією ендометрія у репродуктивному віці з 37 до 46 років. Встановлено, що у плазмі крові, цервіко-вагінальному секреті і рідині мено-метрорагії спостерігається зростання концентрації свинцю протягом досліджуваного періоду репродукції. Найбільш виражене зростання концентрації металу було виявлено в рідині мено-метрорагії у жінок з атипичною формою гіперплазії ендометрія.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, свинец, биосреды, репродуктивный период.

Эндометрий имеет уникальную способность к ежемесячному циклическому росту, циклическому ангиогенезу, а также к регрессу в течение репродуктивной жизни женщины [3, 11]. Известно, что общий контроль над ростом и регрессией эндометрия осуществляется изменением уровня эстрогенов и прогестерона. Однако в настоящее время роль указанных гормонов становится все менее очевидной. Проведенные исследования показывают, что эстрогены и/или прогестерон не могут самостоятельно регулировать этот процесс [3].

Эндометрий и его постоянная популяция макрофагов способны к синтезу многих, если не всех главных факторов роста и цитокинов, контролирующих ангиогенез. Ангиогенез эндометрия происходит под контролем регуляторных генов. К числу таких следует отнести гены, обеспечивающие гомеостаз кислорода, свободных радикалов, метаболизм арахидоновой кислоты; гены, регулирующие активность ароматазы и баланс половых стероидов (андрогенов и эстрогенов), эфринов и многих других молекул. Весь каскад факторов, системных и локальных, влияющих на эндометрий, в конечном итоге создает основу для последующего развития плодного яйца или начала нового менструального цикла [3, 6, 8, 10, 12].

В современных условиях любая женщина детородного возраста, проживающая в экологически загрязненном регионе, пребывает в состоянии хронической экстремальной ситуации, чреватой риском ущерба для репродуктивного здоровья и здоровья будущего ребенка [7]. Ксенобиотики могут изменять молекулярно-биохимические процессы в клетках, вызывать нарушение фундаментальных процессов дифференциации тканей и органов, пролиферации, миграции и ассоциации клеток [2, 6].

Деградация и выведение из организма всех инородных веществ осуществляются системой особых генов – генов метаболизма, называемых также генами детоксикации или генами внешней среды. В наиболее типичном варианте биотрансформация самых разных ксенобиотиков представлена трехступенчатым процессом, включающим активацию (фаза 1), детоксикацию (фаза 2) и выведение (фаза 3).

Свинец – элемент высокой токсичности. Попавший в организм женщин свинец частично выводится, а частично накапливается в органах и тканях. Аккумуляция свинца происходит в течение всей жизни и является основой хронического токсического действия ксенобиотика [1, 2, 4, 5]. Эффект действия свинца определяется его токсич-

ностью, длительностью воздействия, возрастом и индивидуальной чувствительностью организма. Среди многочисленных «мишеней» свинца особое положение занимают антиоксидантные системы, так как нарушение баланса между образованием и дезактивацией свободно-радикальных комплексов приводит к развитию окислительного стресса с последующей угрозой повреждения генома и мембран клетки. Индуцированный свинцом окислительный стресс является важным звеном его генотоксического и патологического эффектов [4, 5, 9, 10].

Цель работы: изучить содержание и распределение свинца в биосредах женщин с гиперплазией эндометрия в репродуктивном возрасте.

Задачи – определить содержание и распределение свинца в биосредах у женщин с типичной гиперплазией эндометрия; изучить содержание и распределение свинца в биосредах у женщин с атипичной гиперплазией эндометрия.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Предметом исследования служили биосреды (плазма крови, цервико-вагинальный секрет и менструальная жидкость), полученные от здоровых женщин, жительниц Донецкого региона, с выявленным наличием свинца в возрасте 37-46 лет ( $n=22$ ), составивших контрольную группу, а также плазма крови, цервико-вагинальный секрет и жидкость мено-метроррагии, полученные от женщин, жительниц Донецкого региона, с гиперплазией эндометрия в возрасте 37-46 лет (типичная форма –  $n=24$ , атипичная форма –  $n=17$ ). Диагноз гиперплазии эндометрия у всех включенных в группу исследования женщин был подтвержден гистологически. Женщины с выявленной соматической патологией, а также страдающие вредными привычками, либо придерживающиеся индивидуальных рационов питания, исключались из группы исследования. Контрольную группу составили соматически и гинекологически здоровые женщины.

Забор цервико-вагинального секрета и периферической крови из кубитальной вены осуществляли у здоровых и женщин с выявленной гиперплазией эндометрия на 5-7 день менструального цикла, а менструальной жидкости и жидкости мено-метроррагии – на высоте кровотечения. Плазму венозной крови, надосадочную жидкость менструальной крови и жидкости мено-метроррагии получали путем центрифугирования образцов при 2000 об./мин. в течение 10 мин.

Подготовка образцов к анализу. Около 2,5 мл надосадочной жидкости менструальной крови и 3,5 мл цервико-вагинального секрета высушивали до постоянного веса и растирали в агатовой ступке, затем для анализа взвешивали 50 мкг полученного сухого порошка каждого из образцов, которые смешивали с клеящим веществом, не содержащим примесей

определяемых элементов. Около 2,5 мл плазмы крови прокапывали непосредственно на прессованный беззольный фильтр. После дополнительного высушивания в сушильном шкафу при температуре 105°C исследуемые пробы подвергались прессованию под небольшим давлением для улучшения качества поверхности и получения плотности покрытия 4-5 мг на см<sup>2</sup>. В качестве градуировочных выборок использовались стандартные образцы состава растворов ионов металлов, которые изготовлены Физико-химическим институтом им. А.В. Богатского НАН Украины. 5 мкл раствора иона металла наносили на инертную подложку в виде прессованного беззольного фильтра и выполняли контрольное измерение.

Рентгенфлуоресцентный анализ производился на спектрометре энергий рентгеновского излучения СЭР-01 предприятия Elvatex (Украина). Установка пробы в держатель образцов прибора производилась по стандартной процедуре путем помещения образца в полипропиленовую кювету.

Условия анализа: источником возбуждения являлась родиевая анодная трубка; ускоряющее напряжение на аноде 45 кВ, ток анода – 100 мкА, мощность – до 5 Вт, фильтр молибденовый, среда – воздух, время набора импульсов – 600 с.

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ «Microsoft Excel» и «Statistica 8.0». Данные представлены в виде средних величин и стандартной ошибки среднего ( $\bar{x} \pm m$ ). После уточнения характера распределения и оценки дисперсий различия между групповыми средними анализировали с использованием двухвыборочного t-критерия Стьюдента и F-теста Фишера для независимых выборок. Кроме того, применяли дисперсионный анализ.

Результаты считали статистически значимыми при уровне  $p$ -value < 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У здоровых женщин в период 37-46 лет содержание свинца в плазме крови составляет  $0,0740 \pm 0,0006$  мкг/мл, а у больных в возрасте 37-46 лет с типичной гиперплазией эндометрия уровень свинца в плазме крови возрастает до  $0,0970 \pm 0,0005$  мкг/мл, превышая показатель здоровых лиц на 31,1%. При атипичной гиперплазии эндометрия у женщин в возрасте 37-46 лет содержание свинца в плазме крови превышает показатель здоровых на 91,9% и составляет  $0,1420 \pm 0,0006$  мкг/мл.

У здоровых женщин в период 37-46 лет содержание свинца в цервико-вагинальном секрете составляет  $0,1400 \pm 0,0007$  мкг/мл. У пациенток в возрасте 37-46 лет с типичной гиперплазией эндометрия уровень свинца в цервико-вагинальном секрете возрастает до  $0,1640 \pm 0,0004$  мкг/мл, превышая показатель здоровых женщин на 17,1%. При атипичной

гиперплазии эндометрия у женщин в возрасте 37-46 лет содержание свинца в цервико-вагинальном секрете превышает показатель здоровых лиц на 95,7% и составляет  $0,2740 \pm 0,0005$  мкг/мл.

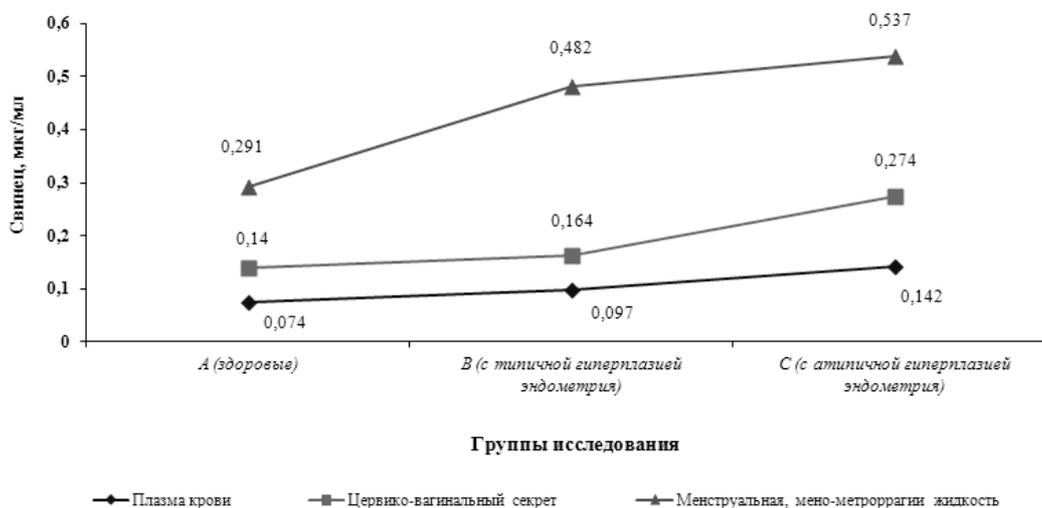
У здоровых женщин в период 37-46 лет содержание свинца в менструальной жидкости составляет  $0,2910 \pm 0,0004$  мкг/мл. У женщин в возрасте 37-46 лет с выявленной типичной гипер-

плазией эндометрия уровень свинца в жидкости мено-метроррагии возрастает до  $0,4820 \pm 0,0004$  мкг/мл, превышая на 65,6% показатель здоровых женщин. При атипичной гиперплазии эндометрия у женщин в возрасте 37-46 лет содержание свинца в жидкости мено-метроррагии превышает показатель здоровых на 84,5% и составляет  $0,5370 \pm 0,0005$  мкг/мл (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

**Свинец в биосредах у женщин с гиперплазией эндометрия в репродуктивном возрасте ( $\bar{x} \pm m$ ),  $p < 0,05$**

Показатель	Группы исследования (37-46 лет)	Плазма крови	Цервико-вагинальный секрет	Менструальная, мено-метроррагии жидкость
Свинец, мкг/мл	A – Здоровые	$0,0740 \pm 0,0006$	$0,1400 \pm 0,0007$	$0,2910 \pm 0,0004$
	B – Типичная гиперплазия эндометрия	$0,0970 \pm 0,0005$	$0,1640 \pm 0,0006$	$0,4820 \pm 0,0004$
	C – Атипичная гиперплазия эндометрия	$0,1420 \pm 0,0006$	$0,2740 \pm 0,0005$	$0,5370 \pm 0,0005$



**Рис. 1. Содержание свинца в биосредах у женщин с гиперплазией эндометрия в репродуктивном возрасте.**

При сравнении показателей содержание свинца в биосредах здоровых женщин в возрасте 37-46 лет установлено, что уровень свинца в цервико-вагинальном секрете превышает его значение в плазме крови в 1,9 раза, а в менструальной жидкости – в 3,9 раза.

У женщин в возрасте 37-46 лет с типичной гиперплазией эндометрия содержание свинца в цервико-вагинальном секрете превышает его значение в плазме крови в 1,7 раза, а в жидкости мено-метроррагии – в 5,0 раз.

У женщин в возрасте 37-46 лет с атипичной гиперплазией эндометрия содержание свинца в цервико-вагинальном секрете превышает его зна-

чение в плазме крови в 1,9 раза, а в жидкости мено-метроррагии – в 3,8 раза.

#### ВЫВОДЫ

1. Таким образом, при исследовании содержания свинца в биосредах у женщин с гиперплазией эндометрия в репродуктивном возрасте с 37 до 46 лет установлено, что в плазме крови, цервико-вагинальном секрете и в жидкости мено-метроррагии отмечается рост его концентрации в изучаемый период репродукции. Этот рост наиболее выражен в жидкости мено-метроррагии у пациенток с типичной и атипичной формами гиперплазии эндометрия.

2. Полученные количественные данные распределения свинца в биосредах женщин с гиперплазией

эндометрия в репродуктивном возрасте, в сравнении с данными по содержанию этого элемента в биосредах здоровых женщин той же возрастной группы, позволяють обозначить количественные границы сигнального интервала риска развития заболевания от «здорового» носительства свинца до развития типичной и атипичной гиперплазии эндометрия.

3. Пока неизвестны механизмы тканеспецифического действия свинца и иных тяжелых металлов, однако эти токсиканты представляют особый интерес как индукторы очаговой пролиферации и диффузной гиперплазии эпителия и стромы репродуктивных органов женщины. Изучение метаболизма ксенобиотиков на уровне клетки, ткани или целых органов становится важной областью биологии и биомедицинских исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабенко Г. А. Микроэлементозы человека / Г. А. Бабенко // Микроэлементы в медицине. – 2001. – Т. 2, Вып. 1. – С. 2–5.
2. Бердеев И. Н. Макро- и микроэлементы и гомеостаз / И. Н. Бердеев, Т. М. Оши-кер, А. П. Ярошинская // Структурные преобразования органов и тканей в норме и при воздействии антропогенных факторов / Р. И. Асфандияров. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2004. – 122 с.
3. Бурлев В. А. Циклический ангиогенез эутопического эндометрия / В. А. Бурлев, Н. А. Ильясова О. Л. Шишканова // Проблемы репродуктологии. – 2006. – № 6. – С. 20–30.
4. Влияние свинца на развитие окислительного стресса / И. М. Трахтенберг, Н. А. Утко, Т. К. Короленко [и др.] // Токсикологический вестник. – 2002. – № 3. – С. 22–36.
5. Котеленец А. И. Изучение биологических эффектов свинца при пероральном поступлении в организм в низких концентрациях / А. И. Котеленец, Т. В. Лопатина, А. А. Ушаков // 2-й съезд токсикологов России (10-13 ноября 2003 г., Москва) : сб. тез. докладов. – М., 2003. – С. 142–143.
6. Озолия Л. Н. Генетические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия / Л. А. Озолия А. В. Финковская Т. Ф. Коваленко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 6. – С. 23–26.
7. Трахтенберг И. М. Очерки возрастной токсикологии / И. М. Трахтенберг. – Киев : «Авиценна», 2006. – 350 с.
8. Фролова И. И. Регуляция ангиогенеза в эндометрии / И. И. Фролова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 6. – С. 85–90.
9. Acharya U. R. Lead acetate induced cytotoxicity in male germinal cells of Swiss mice / U. R. Acharya, S. Acharya, M. Mishra // Ind. Health. – 2003. – Vol. 41, № 3. – С. 2941–2944.
10. Carraher Charles. The human genome multiple gene interaction / Charles Carraher // Polym. News. – 2004. – Vol. 29, № 3. – С. 87–92.
11. Chabbert-Buffet N. The normal human menstrual cycle / N. Chabbert-Buffet, P. Bouchard // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2002. – Vol. 3, № 3. – P. 173–183.
12. Ponnampalam A. P. Molecular profiling of human endometrium during the menstrual cycle. / A. P. Ponnampalam, G. C. Weston, B. Susil [et al.] // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2006. – Vol. 46, № 2. – С. 154–158.