

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН, ПЕРЕЖИВШИХ ВИТАЛЬНЫЙ СТРЕСС

УДК 612.6:612.018
DOI: 10.17816/RCF15273-79

© *К.Т. Темирханова*¹, *С.Г. Цикунов*¹, *Е.Д. Пятибрат*², *П.Д. Шабанов*²

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Для цитирования: Темирханова К.Т., Цикунов С.Г., Пятибрат Е.Д., и др. Механизмы нарушений репродуктивной функции у женщин Республики Дагестан, переживших витальный стресс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2017. – Т. 15. – № 2. – С. 73–79. doi: 10.17816/RCF15273-79

Поступила в редакцию 24.04.2017

Принята к печати 06.06.2017

Ключевые слова:

террористическая угроза; психогенно обусловленные расстройства; фертильность; женское бесплодие; нарушение репродуктивной функции.

Резюме

На основании анализа историй болезни и амбулаторных карт женщин различных районов Республики Дагестан выявлено, что для женщин, переживших психическую травму в пубертатном периоде, характерны метаболические нарушения, проявляющиеся повышенным уровнем глюкозы и сниженной концентрацией липопротеинов высокой плотности периферической крови, а нарушения репродуктивных функ-

ций связаны с повышением концентрации кортизола, пролактина и снижением лютеинизирующего гормона, а также эстрадиола. Женщины, подвергавшиеся психической травме, связанной с высоким риском террористической угрозы в пубертатном периоде, отличались от женщин, не перенесших витальный стресс, развитием стресс-индуцированных нарушений иммунитета, которые заключались в снижении количества В-клеточных популяций системы иммунитета, повышении уровня IFN- γ и TNF- α и снижении показателей IL-4 и IL-6. Таким образом, ключевые механизмы формирования патологии репродуктивной системы представлены нарушениями регуляции иммунной и эндокринной систем.

MECHANISMS OF DISORDERS OF THE REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN OF THE REPUBLIC OF DAGESTAN SURVIVED THE VITAL STRESS

© *K.T. Temirkhanova*¹, *S.G. Tsykunov*¹, *E.D. Pyatibrat*², *P.D. Shabanov*²

¹Institute of experimental medicine, St Petersburg;

²Kirov Military Medical Academy, St Petersburg

For citation: Temirkhanova KT, Tsykunov SG, Pyatibrat ED, et al. Mechanisms of disorders of the reproductive function in women of the Republic of Dagestan survived the vital stress. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):73-79. doi: 10.17816/RCF15273-79

Received: 24.04.2017

Accepted: 06.06.2017

◆ **Keywords:** terrorist threat; due to psychogenic disorders; reasons, Female infertility; reproductive disorders.

◆ **Abstract.** The analysis of case histories and ambulatory cards of women from different districts of the Republic of Dagestan. Women experienced psychological trauma in puberty metabolic disorders are manifested by increased glucose level and decrease high density lipoproteins. Violation of reproductive function in women who have experienced psychological trauma high risk of terrorist threat, due to the increase in the concentration of cortisol, prolactin

and a decrease in luteinizing hormone and estradiol. Revealed that women exposed to mental trauma associated with a high risk of a terrorist threat in the pubertal period compared to women from areas powerassist attack, developed stressinducing immunity disorders manifested in the reduction of amount of b-cell populations system immune system Supplement available, increased levels of IFN- γ and TNF- α and decrease in IL-4 and IL-6. It is proved that the key mechanisms of pathology of the reproductive system are dysregulation of the immune and endocrine systems.

ВВЕДЕНИЕ

Непрерывный рост количества террористических актов и отсутствие тенденции к его снижению вызывает необходимость исследований в различных областях по проблемам воздействия террористической угрозы на здоровье населения. За последние пятнадцать лет количество террористических актов выросло в десять раз [5, 16, 18].

Террористическая угроза является мощным стрессором, связанным с угрозой жизни. На сегодняшний день выделяют две группы пострадавших, это непосредственные жертвы (нахождение в эпицентре событий) и косвенные жертвы, связанные с терактами через влияние средств массовой коммуникации. Психотравмирующие события террористической угрозы оказывают глубокие влияния на формирование различных психогенно обусловленных расстройств у детей и подростков в отдаленном периоде вследствие неполного формирования способов психологической защиты [1, 3, 4, 6, 11, 16].

Проявления последствий влияния террористической угрозы выражаются в нервно-эмоциональных, физиологических и клинических нарушениях, сохраняющихся на протяжении многих лет и десятилетий, одной из мишеней при этом становится репродуктивная система. В связи с тем что репродуктивное здоровье можно рассматривать как фактор национальной безопасности, наиболее значимыми в социально-медицинском аспекте являются нарушения репродуктивного здоровья у населения, относящиеся к последствиям психической травмы, связанной с высоким уровнем террористической угрозы. Данная проблема особо значима для России, где уровень рождаемости не позволяет обеспечить простое воспроизводство населения [7, 8, 10].

По данным, опубликованным ВОЗ, в Европе бесплодны около 10 % супружеских пар, в США — 8–15 %, в Канаде — около 17 %, в Австралии — 15,4 %. На территории России частота бесплодных браков колеблется от 8 до 17,5 % и в настоящее время не имеет тенденции к снижению [9, 13, 15].

Несмотря на социальную значимость данной проблемы, в современной литературе в основном представлены сведения об исследованиях, касающихся главным образом психических нарушений у бесплодных женщин, при этом они не раскрывают механизмов развивающихся патологий, а вопросы нарушения фертильных функций под действием психогенных стрессорных факторов представлены недостаточно и фрагментарно.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы данные историй болезней и медицинских карт 280 женщин фертильного возраста из различных районов Республики Дагестан, 162 женщины подвергались прямой террористи-

ческой угрозе во время оккупации террористами в сентябре 1999 г. (основная группа — ОГ), из них у 84 женщин определяется нарушение репродуктивных функций с диагнозом «бесплодие» более 3 лет (группа «Бесплодие»), у 78 женщин дети в возрасте старше 3 лет (группа «Практически здоровые»). Из районов, не подвергавшихся боевым действиям, проанализированы карточки и истории болезней 118 женщин (контрольная группа — КГ), из них 62 с диагнозом «бесплодие» более 3 лет (группа «Бесплодие») и 56 практически здоровые, имеющие детей старше 3 лет (группа «Практически здоровые»). Средний возраст обследуемого контингента составил $27,6 \pm 2,4$ года. К районам, подвергавшимся террористической оккупации, относили Цумадинский, Ботлихский, Хасавюртовский, Новолакский и Буйнакский; к районам, не подвергавшимся террористической оккупации, — г. Махачкалу, Карабу-дахкентский район и др.

Все пациентки проходили серологическое исследование крови на носительство вирусов простого герпеса и краснухи, цитомегаловируса, токсоплазмы, а также исследование отделяемого цервикального канала путем полимеразной цепной реакции. Вместе с этим производилась микроскопия влагалищных мазков.

Гормональные показатели в венозной крови оценивали методом иммуноферментного анализа. Субпопуляционный состав лимфоцитов в многоцветном анализе был исследован методом проточной цитометрии. Иммуноглобулины определяли с помощью биохимического анализатора.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы SPSS 11.5. Данные у групп сравнительно сравнивали с помощью непараметрического теста Крускала – Уоллиса, а затем значимость различий уточняли с помощью теста Манна – Уитни [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценку изменений основных звеньев метаболизма у женщин с диагнозом «бесплодие» проводили с помощью анализа биохимических показателей периферической крови.

Показатели, характеризующие состояние углеводного и липидного обмена женщин фертильного возраста различных районов Республики Дагестан, представлены в таблице 1.

Анализ показателей глюкозы крови позволяет судить о превалировании катаболических процессов у женщин основной группы, так как уровень содержания глюкозы крови находится на верхней границе нормы.

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют, что содержание глюкозы в сыворотке крови, как важнейшего энергетического субстрата, в группе женщин с диагнозом «бесплодие» основ-

■ Таблица 1. Показатели биохимического анализа крови у женщин ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	Бесплодие, $n = 84$	Практически здоровые, $n = 78$	Бесплодие, $n = 62$	Практически здоровые, $n = 56$
Глюкоза, ммоль/л	$5,7 \pm 0,2^{\#}$	$5,2 \pm 0,3^{\#}$	$3,8 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,6$
Триглицериды, ммоль/л	$1,5 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,4$	$1,4 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,3$
Холестерин, ммоль/л	$5,1 \pm 1,2$	$4,8 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,4$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$0,76 \pm 0,12^{\#}$	$0,81 \pm 0,12^{\#}$	$1,38 \pm 0,21$	$1,41 \pm 0,22$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$4,18 \pm 0,21$	$3,62 \pm 0,32$	$3,84 \pm 0,24$	$3,52 \pm 0,19$
Индекс атерогенности	$5,5 \pm 0,2^{\#}$	$4,9 \pm 0,3^{\#}$	$2,6 \pm 0,2$	$2,5 \pm 0,3$

Примечание: * — различия относительно практически здоровых женщин ранее оккупированных районов ($p < 0,05$); # — различия относительно аналогичной группы женщин районов, не подвергавшихся оккупации ($p < 0,05$)

■ Таблица 2. Показатели гормонов в сыворотке крови в ранней пролиферативной фазе у женщин фертильного возраста различных районов Республики Дагестан ($M \pm m$)

Показатель, пролиферативная фаза (7–8-й день)	Основная группа		Контрольная группа	
	Бесплодие, $n = 84$	Практически здоровые, $n = 78$	Бесплодие, $n = 62$	Практически здоровые, $n = 56$
ПРЛ, мЕД/мл (72–480)	$362,5 \pm 24,3^{*\#}$	$318,5 \pm 21,6$	$281,4 \pm 42,6^{\#}$	$178,3 \pm 29,4$
ЛГ, мЕД/мл (0,5–5,0)	$2,6 \pm 1,3^{\#}$	$3,1 \pm 3,5$	$3,2 \pm 1,4$	$3,4 \pm 1,2$
ФСГ, мЕД/мл (1,8–10,5)	$3,6 \pm 1,5^{*\#}$	$4,3 \pm 2,3$	$5,2 \pm 1,3$	$5,4 \pm 1,2$
Тс, нмоль/л (0,5–4,3)	$1,5 \pm 0,7$	$1,4 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,6$
Кортизол, нмоль/л (155–660)	$637,5 \pm 58,6^{\#}$	$516,8 \pm 57,5^{\#}$	$327,4 \pm 56,5$	$339,3 \pm 64,2$
СТГ, мЕД/мл (0,5–5,0)	$4,1 \pm 1,3$	$3,9 \pm 1,5$	$4,2 \pm 1,2$	$4,4 \pm 1,7$
ТТГ, мЕД/мл (0,5–5,0)	$1,6 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,4$	$1,6 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,5$
Эстрадиол, пмоль/л (110–440)	$216,5 \pm 14,4^{\#}$	$238,4 \pm 17,3$	$247,4 \pm 12,9$	$252,8 \pm 11,6$

Примечание: * — различия относительно практически здоровых женщин ранее оккупированных районов ($p < 0,05$); # — различия относительно аналогичной группы женщин районов, не подвергавшихся оккупации ($p < 0,05$)

ной группы выше на 34 %, чем в аналогичной, контрольной группе женщин, и в то же время достоверных отличий по этому показателю относительно здоровых женщин основной группы не выявлено. У них показатели триглицеридов в крови не имеют существенных отклонений как относительно референтных значений, так и женщин контрольной группы. В то же время у женщин основной группы отмечается значимое снижение показателя ХС-ЛПВП на 45 % по сравнению с больными женщинами контрольной группы, снижение концентрации ХС-ЛПВП является важным атерогенным маркером. Если учесть, что у женщин с бесплодием основной группы нет достоверных отличий от здоровых женщин этих же районов, можно предположить, что данные негативные изменения характерны для основной группы.

Показатели содержания гормонов в крови в ранней пролиферативной фазе на 6–8-й день после менструального цикла представлены в таблице 2. Данные свидетельствуют о более высоких значениях пролактина у всех женщин основной группы в отличие от контрольной. Также у женщин основной группы отмечаются более низкие показатели лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола.

У всех женщин основной группы значительно выше показатели кортизола относительно женщин контрольной группы. Вместе с тем показатели соматотропного и тиреотропного гормонов существенных изменений в группах наблюдения не претерпевают.

Таким образом, нарушение фертильных функций у женщин, переживших психическую травму, свя-

■ Таблица 3. Показатели клеточного звена иммунной системы у женщин фертильного возраста различных районов Республики Дагестан ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	Бесплодие	Практически здоровые	Бесплодие	Практически здоровые
CD3 ⁺ -лимфоциты, %	43,1 ± 2,2 [#]	45,6 ± 1,7 [#]	69,5 ± 1,7	62,4 ± 3,1
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты, %	26,4 ± 1,7 [#]	24,5 ± 1,6 [#]	38,6 ± 2,1	39,1 ± 1,8
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты, %	29,4 ± 1,5	32,2 ± 1,5 [#]	24,1 ± 1,8	23,6 ± 1,7
CD3 ⁺ CD4/CD3 ⁺ CD8	0,9 ± 0,1 [#]	0,8 ± 0,3 [#]	1,6 ± 0,3	1,6 ± 0,2
CD19 ⁺ -лимфоциты, %	7,5 ± 0,7 [#]	6,4 ± 0,6 [#]	12,8 ± 0,8	11,5 ± 0,7
CD20 ⁺ -лимфоциты, %	10,32 ± 1,53 [#]	8,41 ± 1,26 [#]	15,34 ± 0,24	16,21 ± 0,42

Примечание: * — различия относительно практически здоровых женщин основной группы ($p < 0,05$); # — различия относительно контрольной группы ($p < 0,05$)

■ Таблица 4. Показатели гуморального звена адаптивного иммунитета у женщин фертильного возраста различных районов Республики Дагестан ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	Бесплодие, $n = 62$	Практически здоровые, $n = 78$	Бесплодие, $n = 62$	Практически здоровые, $n = 78$
IgA, г/л	1,73 ± 0,15 [#]	1,59 ± 0,14 [#]	3,28 ± 0,12	2,88 ± 0,15
IgM, г/л	1,39 ± 0,18 [#]	1,32 ± 0,14 [#]	1,68 ± 0,29	2,12 ± 0,18
IgG, г/л	12,3 ± 0,2	9,4 ± 0,3	11,4 ± 0,4	12,6 ± 0,3
ЦИК выс., отн. ед.	19,5 ± 1,5	19,2 ± 1,4	21,6 ± 1,6	21,2 ± 1,3
ЦИК сред., отн. ед.	72,4 ± 2,6	73,2 ± 5,1	72,2 ± 2,8	73,1 ± 3,1
ЦИК низ., отн. ед.	149,6 ± 5,9	151,5 ± 7,1	153,7 ± 9,3	152,8 ± 8,4

Примечание: * — различия относительно практически здоровых женщин основной группы ($p < 0,05$); # — различия относительно контрольной группы ($p < 0,05$)

зано с повышением концентрации кортизола, пролактина и снижением лютеинизирующего гормона, а также эстрадиола.

Вероятно, это объясняется тем, что пролактин, по данным многих авторов, является гормоном, реагирующим на стресс, так как при повышенной стрессорной нагрузке и психотравме происходит его повышение, а снижение показателей лютеинизирующего гормона объясняется подавляющим действием кортизола [12, 14].

Характерные для женщин основной группы особенности изменений показателей метаболизма и эндокринных функций оказываются реакцией женского организма на перенесенную в отдаленном периоде психическую травму при оккупации территории террористами. Особенно усугубило последствие этих изменений то, что все наблюдаемые женщины во время нападения террористов находились в пубертатном возрасте, когда психическая деятельность наиболее лабильна, а подростки в большей степени подвержены влиянию стрессорных и психотравмирующих факторов.

Данные анализа показателей системы иммунитета у женщин фертильного возраста различных

районов Республики Дагестан представлены в таблице 3.

Сравнительный анализ показателей клеточного звена адаптивного иммунитета у женщин основной группы и у женщин групп контроля выявил достоверные изменения количественных и качественных параметров.

При общем снижении процентного соотношения общего количества лимфоцитов у женщин основной группы отмечается относительное снижение концентрации в крови Т-лимфоцитов хелперной фракции (CD4), В-лимфоцитов (CD19⁺, CD20⁺) и увеличение цитотоксических лимфоцитов (CD8).

При исследовании гуморального звена адаптивного иммунитета у женщин основной группы обнаружена тенденция к снижению количества субпопуляций В-лимфоцитов по сравнению с женщинами контрольной группы на фоне достоверного снижения концентрации иммуноглобулинов всех классов (табл. 4).

Показатели IgM у женщин с диагнозом «бесплодие» основной группы находились в пределах нормы, однако были в два раза ниже, чем в контрольной. Такие же тенденции отмечали и при анализе показателей IgA.

■ Таблица 5. Показатели врожденного иммунитета у женщин фертильного возраста различных районов Республики Дагестан ($M \pm m$)

Показатель, %	Основная группа		Контрольная группа	
	Бесплодие	Практически здоровые	Бесплодие	Практически здоровые
CD16 ⁺ 56 ⁺ -лимфоциты	14,7 ± 1,8	13,4 ± 1,6	16,4 ± 1,7	15,2 ± 1,6
ПЗФ	27,6 ± 2,9	31,3 ± 2,3	31,6 ± 2,2	31,7 ± 1,4
ФП	84,3 ± 1,5	82,6 ± 2,4	81,9 ± 1,8	83,8 ± 1,7
ФИ	53,7 ± 4,2	46,4 ± 3,7	58,4 ± 4,1	51,7 ± 4,6

Примечание: ПЗФ — показатели завершенности фагоцитоза; ФП — фагоцитарный показатель; ФИ — фагоцитарный индекс

■ Таблица 6. Показатели цитокинов в сыворотке крови у женщин фертильного возраста различных районов Республики Дагестан ($M \pm m$)

Показатель, пг/мл	Основная группа		Контрольная группа	
	Бесплодие	Практически здоровые	Бесплодие	Практически здоровые
IFN-α	43,8 ± 3,6	47,3 ± 3,2	42,9 ± 3,6	42,4 ± 3,8
IFN-γ инд.	261,8 ± 16,4	285,6 ± 18,4 [#]	217,8 ± 17,2	218,4 ± 15,3
IL-1β	41,7 ± 4,2	41,4 ± 4,8	43,1 ± 5,4	42,7 ± 3,8
IL-2	12,6 ± 1,5	12,4 ± 1,7	12,9 ± 1,3	13,2 ± 1,8
IL-4	16,3 ± 2,3	15,7 ± 1,4 [#]	28,7 ± 2,5	24,5 ± 1,9
IL-6	45,4 ± 2,3	52,4 ± 2,5 ^{**}	43,5 ± 3,1	54,7 ± 2,6
IL-8	11,9 ± 0,6	12,1 ± 0,7	10,5 ± 0,6	10,6 ± 0,8
IL-10	8,4 ± 1,5	6,9 ± 1,8 ^{**}	11,7 ± 1,6	8,6 ± 1,3
TNF-α	93,4 ± 5,8 [#]	97,6 ± 9,4 [#]	54,6 ± 6,8	71,5 ± 7,5

Примечание: * — различия относительно практически здоровых женщин основной группы ($p < 0,05$); # — различия относительно контрольной группы ($p < 0,05$)

О состоянии врожденного иммунитета у женщин из различных районов судили по показателям завершенности фагоцитоза, фагоцитарного показателя и фагоцитарного индекса. Результаты изучения факторов врожденного иммунитета у женщин представлены в таблице 5.

Данные врожденного иммунитета достоверных отличий в группах наблюдения не выявили.

Показатели уровня цитокинов у женщин основной группы хотя и не выходят за рамки референтных значений, свидетельствуют о достоверном повышении уровня IFN-γ и TNF-α и снижении показателей IL-4 и IL-6 относительно женщин контрольной группы (табл. 6).

Таким образом, у женщин, подвергавшихся психической травме, связанной с высоким риском террористической угрозы в пубертатном периоде, развивались стресс-индуцированные нарушения иммунитета, проявляющиеся в снижении количества В-клеточных популяций системы иммунитета, оказывающем негативный эффект на эстроген-гестагенные взаимоотношения. Вторич-

ный относительный стресс-индуцированный иммунодефицит повышает вероятность формирования хронического течения воспалительных процессов, также стресс является одним из пусковых этиологических факторов формирования аутоиммунной патологии, лежащих в основе привычного невынашивания и самопроизвольного прерывания беременности [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В районах Республики Дагестан, подвергавшихся высокому риску террористической угрозы, в 1999 г. определяются изменения в структуре заболеваемости женщин фертильного возраста в отношении как экстрагенитальных, так и гинекологических заболеваний относительно районов, не подвергавшихся террористической агрессии. Среди инфертильных женщин этих районов по этиологическим факторам бесплодия на первое место выходят эндокринные нарушения и расстройства неясной этиологии. При

16. Propper R, et al. Is Television Traumatic? Dreams, stress, and media exposure in the aftermath of September 11, 2001. *Psychological Science*. 2001;18(4):334-340. doi: 10.1111/j.1467-9280.2007.01900.x.
17. Sandi C, et al. Interactions between the immune system and the neuroendocrine system. Implications of the hypothalamo-hypophyseal-adrenal axis. *Arch Neurobiol*. 1989;52(6):277-286.
18. Torabi MR, Seo DC. National study of behavioral and life changes since September 11. *Health Education Behavior*. 2004;31:179-192. doi: 10.1177/1090198103259183.

◆ Информация об авторах

Келия Темирхановна Темирханова — канд. мед. наук, докторант, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Россия, Санкт-Петербург. E-mail: temker@yandex.ru.

Сергей Г. Цикунов — д-р мед. наук, профессор, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Россия, Санкт-Петербург. E-mail: sectsykunov@yandex.ru.

Елена Дмитриевна Пятибрат — д-р мед. наук, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Россия, Санкт-Петербург. E-mail: e5brat@yandex.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

◆ Information about the authors

Kepiya T. Temirkhanova — PhD Med. Sci., doctoral student, Institute of Experimental Medicine, St Petersburg, Russia. E-mail: temker@yandex.ru.

Sergey G. Tsykunov — Dr. Med. Sci., Prof., Institute of Experimental Medicine, St Petersburg, Russia. E-mail: sectsykunov@yandex.ru.

Elena D. Pyatibrat — Dr. Med., Kirov Military Medical Academy, St Petersburg, Russia. E-mail: a5brat@yandex.ru.

Petr D. Shabanov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology Military Medical Academy, St Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.