

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»**

На правах рукописи

**Даржаев
Зорикто Юрьевич**

**ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ В ОСНОВНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ**

14.01.01- акушерство и гинекология

**Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

**Научные консультанты:
доктор медицинских наук,
академик РАН,
профессор Л.И. Колесникова,
доктор медицинских наук,
профессор Л.В. Сутурина**

Иркутск - 2017

Оглавление

Введение	5
Глава 1 Современные представления об этнических аспектах нарушений репродуктивного здоровья населения (обзор литературы)	14
1.1 Современные определения расовой и этнической принадлежности, понятие об этнической медицине.....	14
1.2 Бесплодие и его этнические особенности.....	19
1.3 Гормонозависимые гинекологические заболевания - факторы женского бесплодия в браке в различных этнических группах, эпидемиология и клинические особенности.....	22
1.4 Распространенные нейроэндокринные синдромы: этнические аспекты эпидемиологии и клинических проявлений.....	26
1.5 Оксидативный стресс и репродуктивные нарушения.....	32
1.6 Современные подходы к диагностике бесплодия в браке.....	36
Глава 2 Объекты и методы исследования	40
2.1 Объекты исследования.....	40
2.1.1 Объекты популяционного исследования.....	40
2.1.2 Объекты операционного исследования.....	40
2.1.3 Объекты ретроспективного анализа.....	41
2.1.4 Объекты проспективного исследования.....	41
2.2 Методы исследования.....	42
2.2.1 Метод анкетного опроса.....	42
2.2.2 Клинико-инструментальные методы исследования.....	43
2.2.3 Гормональные и биохимические методы исследования.....	43
2.2.4 Методы статистического анализа.....	47
Глава 3 Результаты исследования частоты бесплодия в браке в основных субпопуляциях населения Республики Бурятия и оптимизации его диагностики на амбулаторно-поликлиническом этапе	50

3.1 Частота бесплодия в браке среди городского и сельского женского населения Республики Бурятия: результаты популяционного исследования.....	50
3.2 Результаты операционного исследования по оптимизации диагностики бесплодия в браке на амбулаторно-поликлиническом этапе.....	59
Глава 4 Структура причин женского бесплодия и ее особенности у пациенток европеоидной и азиатской рас.....	65
4.1 Структура причин женского бесплодия на основе ретроспективного анализа данных обращаемости.....	65
4.2 Результаты проспективного исследования структуры причин женского бесплодия.....	75
Глава 5 Клинико-гормональная характеристика наиболее частых патогенетических вариантов эндокринного бесплодия и гормонозависимых заболеваний у женщин европеоидной и азиатской рас.....	82
5.1 Этнические особенности эндокринного бесплодия у женщин азиатской и европеоидной рас на модели СПКЯ.....	82
5.2 Этнические особенности гормонозависимых заболеваний, ассоциированных с бесплодием, у женщин европеоидной и азиатской рас на модели миомы матки.....	107
5.3 Результаты многофакторного анализа ассоциаций между СПКЯ и миомой матки у женщин с бесплодием.....	127
Глава 6 Результаты исследования процессов пероксидации липидов и антиоксидантной защиты при основных гинекологических заболеваниях, ассоциированных с бесплодием у женщин европеоидной и азиатской рас....	136
6.1 Особенности пероксидации липидов и антиоксидантной защиты при синдроме поликистозных яичников.....	136
6.2 Результаты исследования процессов пероксидации липидов и антиоксидантного статуса у женщин с миомой матки и бесплодием.....	149

Глава 7 Характеристика взаимосвязей гормонально-метаболических показателей при основных клинико-патогенетических вариантах женского эндокринного бесплодия и гормонозависимых заболеваниях.....	155
Глава 8 Обсуждение результатов.....	172
Выводы.....	187
Практические рекомендации.....	191
Список сокращений.....	192
Список литературы.....	194

Введение

Бесплодие в браке является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины в течение последних нескольких десятилетий (Филиппов О.С., 1995, 1999; Кузьменко Е.Т., 2008; Шестакова Ж.А., 2009; Устинова Т.А., Артымук Н.В., 2010; Ринчиндоржиева М.П., 2011; Whitehouse В., 2014; Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., 2014, 2015), существенно влияя на состояние репродуктивного потенциала и качество жизни пациентов (Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., 2013; Kahyaoglu Sut H., 2014; Biringier E., 2015). Данные официальной статистики, как правило, не отражают истинной частоты бесплодия в популяции, поскольку не все случаи бесплодия регистрируются. Одним из существенных резервов повышения эффективности лечения бесплодия является его ранняя диагностика, однако длительность бесплодия при первичной постановке диагноза в среднем превышает 5 лет (Кузьменко Е.Т., 2008). Поздняя диагностика бесплодия и отсроченное выяснение его причин могут быть связаны с низкой образованностью пациентов, отсутствием мотивации для обращения за медицинской помощью, ее малодоступностью или неэффективностью (Swift В.Е., 2014). Вышеизложенное определяет необходимость оптимизации диагностики бесплодия на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Относительно недавно сформировалось новое научное направление - этническая медицина, которое рассматривает особенности распространенности и механизмов возникновения заболеваний с учетом расовой и этнической принадлежности пациентов (Doyle J.M., 2006; Winker M.A., 2006; Lee С., 2009). Распространенность бесплодия в браке изучалась в различных этнических и возрастных группах. В популяционном исследовании Wellons M. F. (2008) показана существенно более высокая частота бесплодия у афроамериканок в отличие от белых женщин. В США среди 15-44 летних женщин частота бесплодия в среднем составляет 12%, а среди 35-44-летних – уже 27% (Chandra A. et al., 2013). Согласно данным Rostami Dovom M. (2014), суммар-

ная частота бесплодия среди иранских женщин достигает 21,1%, при этом она также существенно выше среди женщин 31-35 лет (Rostami Dovom M. et al., 2014). По данным Meng Q. (2015) в азиатской популяции частота бесплодия в браке составляет 13,6%. Установлено, что распространенность наиболее частых гинекологических заболеваний, ассоциированных с репродуктивными нарушениями, также существенно варьирует в зависимости от расы и этнической принадлежности (Jacoby V.L. et al., 2010). Так, миома матки чаще выявляется у представительниц негроидной расы, с большим числом и размерами узлов, которые обуславливают выраженную симптоматику и более высокий уровень оперативных вмешательств (Powell L.H. et al., 2005; Wei J.J. et al., 2006; Stewart E.A. et al., 2013; Catherino W.H. et al., 2013). Некоторые исследования продемонстрировали большую распространенность эндометриоза среди азиаток в сравнении с европеоидами (Jacoby V.L. et al., 2010). Установлено, что раса и этническая принадлежность влияют на частоту гистерэктомий, выбор вида оперативного вмешательства, число осложнений при гормонозависимых заболеваниях (Lee J. et al., 2014; Mak H.L. et al., 2006; Sato F. et al., 2000). В то же время сравнительных исследований распространенности миомы матки у женщин европеоидной расы и азиаток явно недостаточно.

Одной из важных причин эндокринного бесплодия женщин является синдром поликистозных яичников (СПКЯ), диагностика которого основывается на наличии клинической и/или биохимической гиперандрогении, олиго/ановуляции и типичных морфологических изменений яичников (Azziz R. et al., 2009). Существует значительные различия распространенности и клинических проявлений СПКЯ у женщин различных рас (Wang S., Alvero R., 2013). По некоторым данным, частота СПКЯ в азиатской популяции составляет от 2,2% до 8,25% (Chen X. et al., 2008; Li R. et al., 2013; Jiao J. et al., 2014). Данные о различиях распространенности метаболических нарушений при СПКЯ у представительниц различных рас остаются противоречивыми и в значительной степени определяются разнообразием фенотипов и особенностями диа-

гностики СПКЯ (Chae S. J. et al., 2008; Guo M. et al., 2010; 2012; Louwers Y.V. et al., 2014).

Актуальным является и выявление основных механизмов патогенеза, а также факторов, препятствующих развитию наиболее распространенных клиничко-патогенетических вариантов женского эндокринного бесплодия и нарушений репродуктивной функции на фоне гормонозависимых гинекологических заболеваний, в том числе – с учетом этнической принадлежности пациенток. Ранее было убедительно продемонстрировано, что одним из неспецифических явлений, вовлеченных в патогенез репродуктивных нарушений как у женщин, так и у мужчин, является оксидативный стресс (Вантеева О.А., 2013; Кириленко Е.А., 2013; Данусевич И.Н., 2014). Установлено, что характер окислительного стресса и особенности нейроэндокринной регуляции отражают различные дизадаптационные процессы у женщин с эндокринным бесплодием и гормонозависимыми заболеваниями (Ермолова Е.В., 2006; Скляр Н.В., 2008; Лабыгина А.В., 2010; Гребенкина Л.А., 2013; Попова Л.Н., 2013), а также показаны особенности дизрегуляторных процессов в различных этнических группах (Даренская М.А., 2014). Имеются сведения о том, что в целом при эндокринном бесплодии, женщины азиатской расы демонстрируют большую интенсивность процессов липопероксидации липидов и снижение активности ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы, в сравнении с пациентками европеоидной расы (Шипхинеева Т.И., 2012). При наружном генитальном эндометриозе, напротив, эффективность антиоксидантной защиты выше у азиаток, для которых оксидативный стресс не характерен и, соответственно, имеет меньшую патогенетическую значимость (Цыренов Т.Б., 2013). В то же время этнические аспекты вовлеченности оксидативного стресса в патогенез таких распространенных состояний, ассоциированных с бесплодием, как СПКЯ и миома матки, практически не изучены.

Существенное влияние на результаты изучения особенностей заболеваний в целом и бесплодия в частности в различных этнических группах оказывают социально-экономические факторы: различия в уровне информированности пациентов, доступности специализированной медицинской помощи (Whaley A.L., 2003, Huddleston H.G. et al., 2010; Swift B.E., 2014). В связи с этим целесообразно проведение подобных исследований в популяциях женщин, имеющих сопоставимые условия жизни. Бурятия - многонациональная республика, в которой проживает 963,5 тысячи человек более ста национальностей. Основными коренными жителями Республики Бурятия являются буряты, которые составляют - 27,8% населения. К наиболее многочисленным национальностям относятся: русские (665,5 тыс. чел. или 67,8% всего населения), украинцы (9,9 тыс. чел. - 0,98%), татары (8,2 тыс. чел. - 0,83%), белорусы (2,3 тыс. чел.), евреи (0,6 тыс. чел.). Около 40% женщин региона в настоящее время проживает в сельских условиях, однако проведенные ранее пилотные исследования позволили установить частоту и структуру бесплодия в браке только среди городского населения республики (Ринчиндоржиева М.П., 2011, Шипхинеева Т.И., 2012).

Таким образом, для проведения нашего исследования и достижения поставленной нами цели имелись достаточные основания и существовали необходимые условия.

Цель исследования: установление этнических особенностей распространенности, структуры и патогенеза женского эндокринного бесплодия и гормонозависимых заболеваний у женщин европеоидной и азиатской рас для обоснования дифференцированных подходов к оптимизации репродуктивного здоровья.

Задачи:

1. Установить частоту бесплодия в браке среди городского и сельского женского населения Республики Бурятия и оптимизировать подходы к ранней диагностике бесплодия.

2. Определить структуру причин женского бесплодия и ее особенности у пациенток европеоидной и азиатской рас на основе ретроспективного и проспективного анализа данных обращаемости.

3. Установить этнические особенности наиболее частых клинико-патогенетических вариантов эндокринного бесплодия, гормонозависимых заболеваний и их ассоциаций.

4. Определить роль оксидативного стресса при бесплодии, ассоциированном с синдромом поликистозных яичников и миомой матки у женщин различных этнических групп.

5. Установить наиболее значимые взаимосвязи гормонально-метаболических показателей при основных клинико-патогенетических вариантах женского эндокринного бесплодия и гормонозависимых заболеваниях.

6. Обосновать дифференцированные подходы к ведению бесплодия у пациенток европеоидной и азиатской рас.

Научная новизна:

Впервые дана оценка состояния фертильности и установлена реальная частота бесплодия в браке среди городского и сельского населения Республики Бурятия, при этом показано, что уровень бесплодия, преимущественно за счет его первичной формы, значительно выше в условиях села, чем в городе.

Получены новые научные данные о структуре причин женского бесплодия, которые существенно отличаются в зависимости от этнической принадлежности пациенток: установлено, что у женщин европеоидной расы с бесплодием значительно выше частота СПКЯ, тогда как для пациенток азиатской

расы более характерны гиперпролактинемия, миома матки и наружный гени- тальный эндометриоз.

Установлены этнические особенности ведущих клинических проявлений СПКЯ, среди которых наиболее характерным для пациенток азиатской расы является олиго/ановуляция, а для женщин-европеоидов - гиперандрогения.

Впервые установлено, что СПКЯ, в целом, и гиперандрогения, в частно- сти, являются факторами, снижающий риск возникновения миомы матки - наиболее распространенного гормонозависимого заболевания, ассоциирован- ного с женским бесплодием; доказано, что данный эффект является возраст- зависимым и характерен только для пациенток европеоидной расы.

Получены новые научные данные о компенсаторном повышении актив- ности антиоксидантной защиты, наиболее выраженном при гиперандрогенных фенотипах СПКЯ и характерном для бесплодных пациенток европеоидной ра- сы, в отличие от женщин азиатской этнической принадлежности.

Впервые показано, что миома матки, преобладая при бесплодии среди женщин азиатской расы, ассоциирована с более выраженной, чем у пациенток европеоидной расы, недостаточностью гормоноподобного антиоксиданта ре- тинола.

Теоретическая значимость:

В результате проведенного исследования определены этнические особен- ности наиболее частых клинико-патогенетических вариантов эндокринного бесплодия и гормонозависимых заболеваний у женщин азиатской и европео- идной рас: синдрома поликистоза яичников и миомы матки.

Впервые определены этнические и возрастные особенности реализации протективного влияния СПКЯ и гиперандрогении, в частности, относитель- но риска возникновения миомы матки, и установлена роль оксидативного стресса, в развитии данного гормонозависимого заболевания в различных этнических группах женщин с бесплодием.

Теретическую значимость имеют новые научные данные, демонстрирующие роль активации антиоксидантной защиты, которая обеспечивает у бесплодных женщин европеоидной расы лимитирование гиперпероксидации липидов, и способствует, наряду с гиперандрогенией, снижению риска возникновения частого гормонозависимого гинекологического заболевания - миомы матки.

Практическая значимость:

В ходе проведенного исследования продемонстрирована реальная частота бесплодия в браке в Республике Бурятия, а также разработан и внедрен эффективный метод ранней диагностики бесплодия на амбулаторно-поликлиническом этапе, основанный на определении групп фертильности.

На основании результатов исследования дано обоснование дифференцированных подходов к ведению бесплодия у пациенток европеоидной и азиатской рас: установлены особенности структуры причин бесплодия в городской и сельской популяциях с большей частотой трубно-перитонеального фактора у сельских жительниц и, напротив, преобладанием ановуляторного бесплодия, в том числе СПКЯ и синдрома гиперпролактинемии, у городских жительниц.

В ходе исследования определены наиболее значимые критерии диагностики СПКЯ у женщин азиатской расы (олиго/ановуляция и поликистозная трансформация яичников) и у европеоидов (поликистозная трансформация яичников и гиперандрогения).

На основании полученных результатов дано обоснование дифференцированных подходов к выявлению и коррекции антиоксидантной недостаточности у пациенток с бесплодием азиатской и европеоидной рас с миомой матки или риском ее развития.

Положения, выносимые на защиту:

1. Частота бесплодия в браке в Республике Бурятия, по данным популяционного исследования, не зависит от этнической принадлежности респонденток, регистрируется при активном выявлении в среднем у 22,8% опрошенных, преимущественно за счет сельских женщин, среди которых уровень бесплодия в целом достигает 31,5% и преобладает его первичная форма.

2. Оценка на амбулаторно-поликлиническом этапе статуса фертильности женщин репродуктивного возраста, независимо от повода их обращения за медицинской помощью, позволяет существенно повысить уровень впервые установленного бесплодия, преимущественно за счет его вторичной формы.

3. Структура эндокринных причин женского бесплодия и гормонозависимых заболеваний, ассоциированных с бесплодием, имеет этнические особенности: частота СПКЯ значимо выше у женщин европеоидной расы с бесплодием, тогда как среди пациенток азиатской расы чаще встречается гиперпролактинемия, миома матки и наружный генитальный эндометриоз. Для пациенток азиатской расы с СПКЯ наиболее характерным клиническим проявлением данного синдрома является олиго/ановуляция, в отличие от женщин европеоидов, у которых более значима гиперандрогения.

4. СПКЯ в целом и гиперандрогения, в частности, являются факторами, снижающий риск миомы матки у женщин с бесплодием, однако протективное влияние гиперандрогении реализуется только у пациенток европеоидной расы и в группе женщин в возрасте 30 лет и старше.

5. У бесплодных пациенток европеоидной расы, в отличие от женщин азиатской этнической принадлежности, универсальные процессы гиперпероксидации липидов сопровождаются эффективным компенсаторным повышением активности некоторых компонентов антиоксидантной защиты, наиболее выраженным при «классических», «гиперандрогенных» фенотипах СПКЯ.

6. Миома матки, характерное для бесплодных женщин азиатской расы гормонозависимое заболевание, ассоциирована с развитием у них оксидатив-

ного стресса на фоне отсутствия протективного влияния гиперандрогении и существенно более значимой, чем у пациенток европеоидной расы, недостаточности гормоноподобного жирорастворимого антиоксиданта ретинола.

Глава 1

Современные представления об этнических аспектах нарушений репродуктивного здоровья населения (обзор литературы)

1.1 Современные определения расовой и этнической принадлежности, понятие об этнической медицине

С исторической точки зрения раса - это сложившаяся группа человечества, объединённая общностью происхождения и наследственных физических признаков (цветом кожи и волос, формой головы и т. п.) (Исторический словарь галлицизмов русского языка: <http://gallicismes.academic.ru>).

Согласно одному из определений, раса - это система популяций человека, которая характеризуется сходством определённых наследственных биологических признаков, которые имеют определённые фенотипические проявления и сформировались в определенном регионе (Рогинский А.А., Левин Н.Г., 1978).

Этнос определяется как «исторически сложившаяся устойчивая совокупность людей, объединённых общими объективными либо субъективными признаками, в которые входят различные направления этнологии (этнографии), включающие происхождение, язык, культуру, территорию проживания, самосознание и др.» (Жеребило Т.В., 2011).

Существуют различные подходы к классификации рас и этнических групп. Так, согласно директивному документу административно-бюджетного управления при президенте США, выделяются следующие расы и этнические группы: американский индеец или коренной житель Аляски, азиат или житель островов Тихого океана, афроамериканец, представитель белой расы, латиноамериканец. В этой классификации азиаты сгруппированы в одну категорию, несмотря на то, что различия между ними существенные (таблица 1).

Таблица 1 - Расовые категории, определенные директивой административно-бюджетного управления США (1977), цитируется по F. Sharara (2013)

Категория	Определение
Американский индеец или коренной житель Аляски	Человек, происходящее от коренных народов Северной Америки, который поддерживает культурную идентификацию через племенную принадлежность или признание сообщества
Азиат или житель островов Тихого океана	Человек, происходящий от коренных народов Дальнего Востока, Южно-Восточной Азии, Индийского субконтинента или островов Тихого океана
Афроамериканец	Человек, происходящий от негроидной расы Африки
Представитель белой расы	Человек, происходящий от коренных народов Европы, Северной Африки или Ближнего Востока
Латиноамериканец	Лицо мексиканского, пуэрто- риканского, кубинского, центрального или южно-американского, или другого испанского происхождения, вне зависимости от расы

F. Sharara (2013) предложил пересмотренные расовые категории, подразумевающие разделение азиатов и латиноамериканцев на несколько подгрупп (таблица 2).

Таблица 2 - Пересмотренные расовые категории (F. Sharara, 2013)

Категория	Определение
Американский индеец или коренной житель Аляски	Человек, происходящий от коренных народов Северной Америки, который поддерживает культурную идентификацию через племенную принадлежность или признание сообщества
Восточный азиат или житель островов Тихого океана	Человек, происходящий от коренных народов Дальнего Востока или островов Тихого океана
Южный азиат	Человек, имеющий происхождение в Юго-восточной Азии или Индийского субконтинента (Индия, Пакистан, Бангладеш, Непал, Шри Ланка)

Афроамериканец	Человек, происходящий от негроидной расы Африки
Представитель белой расы	Человек, происходящий от коренных народов Европы, Северной Африки или Ближнего Востока
Латиноамериканец «Северной и Центральной Америки»	Лицо, имеющее мексиканское пуэрториканское, кубинское, центральное или карибское происхождение
Латиноамериканец «Южной америки»	Лицо южно-американского европейского происхождения
Южно-американский коренной житель	Человек, происходящий от коренных народов Южной Америки, который поддерживает культурную идентификацию через племенную принадлежность или признание сообщества

Следует подчеркнуть, что варианты определений расовой и этнической принадлежности до настоящего времени недостаточно стандартизованы. При этом данные систематического обзора 1152 публикаций ведущих медицинских журналов, проведенного Ma I. (2007), свидетельствуют о том, что при классификации пациентов достаточно часто употребляются термины «White» («Представитель белой расы») и «Asian» («Представитель азиатской расы») (таблицы 3 и 4).

Таблица 3 - Термины, используемые для описания белой расы в публикациях основных медицинских журналов за 1999-2003 (цитируется по Ma I., 2007)

Категории	Варианты терминов	Количество публикаций
Белая раса (White)	white	851
	nonHispanic white	143
	Hispanic white	7
	Caucasian	2
	Caucasoid	1
	nonLatino white	1
	nonEuropean white	1
	European	13
	white European	1

	North European	1
	South European	3
	European American	1
	Nordic	2
	Scandinavian	1
	English	1
	French Canadian	2
	Жители других стран	4

Понятие «White» в научной литературе может заменяться термином «Caucasians» («Лица европеоидной расы»), подразумевая преимущественно людей, имеющих общее генетическое и географическое происхождение в отдаленном прошлом, что является преимуществом этого термина. Недостатком является то, что термин «Caucasians», как и «White», объединяет этнически неоднородную группу (Bhopal, R., 1998). Как показано в обзоре Ma I. (2007), критерии определения принадлежности к азиатской расе также недостаточно стандартизованы (таблица 4).

Таблица 4 - Термины, используемые для описания азиатской расы в публикациях основных медицинских журналов за 1999-2003 (цитируется по Ma I., 2007)

Категории	Варианты терминов	Количество публикаций
Азиатская раса (Asian)	Asian	275
	Oriental	13
	Asian American	275
	Chinese	9
	Filipino	3
	Japanese	1
	Japanese American	1
	South Asian	3
	Indian	6
	Pakistani	1
	Thai	2

	Hilltribe	2
	Han	2
	Fukkieneese	2
	Hakka	2

Бурятия - многонациональная республика, основными жителями которой являются русские и буряты.

Русские - восточнославянский этнос, самый многочисленный коренной народ России. Общая численность русских в мире в настоящее время составляет около 133 миллионов человек, из них в России проживает 111 миллионов (2010 год) или около 77,8% населения страны. Из всех русских в мире 86% живет в России, 11,5% в странах бывшего СССР и 2,5% в остальных странах. Русский этнос в основном формировался из потомков следующих восточнославянских племён: кривичи, словене, вятичи, северяне а также из значительного количества переселенцев из среднего Поднепровья XII—XIII веков. В меньшей степени на формирование русского народа сказалась ассимиляция немногочисленных финно-угорских племён (меря, мещера, мурома, чудь заволоцкая) живших на колонизируемых славянами северо-восточных территориях и скандинавов Гардарики. Согласно территориальной классификации, русские субэтноты группируются по месту их размещения (север и юг европейской части России, Сибирь и Дальний Восток). С учетом вышеизложенного, русские несомненно могут быть определены как лица европеоидной расы («White», «Caucasians»).

Буряты – народ монгольского происхождения в России, Монголии и КНР; коренное население Бурятии, Иркутской области и Забайкальского края. Буряты подразделяются на ряд субэтнотов. Основные – булагаты, эхириты, хоринцы, хонгодоры, сартулы, цонголы, табангуты. Основная часть бурят живет в Республике Бурятия, Усть-Ордынском Бурятском округе и других районах Иркутской области, Агинском бурятском округе и других районах Забай-

кальского края. Не вызывает сомнений монголоязычность основного этнического ядра предшественников бурят, но по-видимому, на ранних этапах его формирования существенную роль сыграли тюркские и тунгусские этнические компоненты. В то же время анализ этнического состава, основных разделов материальной и духовной культуры бурят убеждают в значительной роли тюркских элементов в этногенезе бурят. Известно также, что в процессе формирования бурят, особенно западных, довольно велико влияние древнего тунгусоязычного населения, которое во многом обусловило своеобразие языка и культуры бурят. В любом случае не вызывает сомнения то, что буряты могут быть определены как представители азиатской расы («Asians»).

Этническая медицина - это относительно новое направление, которое подразумевает, что у лиц, имеющих различную расовую и этническую принадлежность, распространенность, механизмы патогенеза и клинические проявления заболеваний могут существенно отличаться, что предполагает необходимость дифференцированных подходов к диагностике и лечению (Doyle J.M., 2006, Winker M.A., 2006; Lee C., 2009).

1.2 Бесплодие и его этнические особенности

Бесплодие в браке является одной из причин снижения репродуктивного потенциала и существенно влияет на качество жизни пациентов (Whitehouse B., 2014; Kahyaoglu Sut H., 2014; Biringner E., 2015).

По данным систематического анализа 277 исследований, проведенного Mascarenhas M.N. с соавт. (2012) к 2010 году число бесплодных супружеских пар достигло 48,5 миллионов (95% ДИ: 45,0-52,6). В Сибири бесплодие в браке также является актуальной проблемой и его уровень не имеет тенденции к снижению (Филиппов О.С., 1995, 1999; Кузьменко Е.Т., 2008; Ринчиндоржиева М.П., 2011).

Распространенность бесплодия в браке изучалась в различных возрастных и этнических группах.

Так, по данным Chandra A. et al. (2013) в США среди 15-44 летних женщин частота бесплодия в среднем составляет 12%, а среди 35-44-летних – уже 27%. В результате популяционного исследования 1126 иранских женщин фертильного возраста, проведенного в четырех провинциях Ирана, общая распространенность бесплодия и первичного бесплодия составила 21,1% и 6,4%, соответственно, при этом уровень бесплодия был значительно выше среди женщин в возрасте 31-35 лет (ОШ=4,6; 95% ДИ: 1,9-11,5; $p = 0,001$) и у женщин с более чем 9 летним стажем обучения, которые откладывали рождение ребенка на конец их репродуктивного периода (ОШ=2,8; 95% ДИ: 1,5-3,3; $p < 0,0001$) (Rostami Dovom M., 2014).

Результаты популяционных исследований, проведенных в азиатской популяции, свидетельствуют о более низком уровне бесплодия. При изучении факторов риска и причин бесплодия среди 2151 планирующих беременность пар из провинции Шаньси (Китай), 12-месячный и 24-месячный уровень бесплодия составил 13,6% и 8,5%, соответственно. Пары, в которых женщины имели более высокий индекс массы тела и другие проблемы со здоровьем, а мужчины вступали в брак в относительно позднем возрасте, имели большую вероятность проблем с фертильностью (Meng Q., 2015). Однако следует отметить, что сравнительных популяционных исследований эпидемиологии бесплодия среди женщин европеоидной и азиатской расы практически не проводилось.

Хотя этническая принадлежность коррелирует с различным уровнем заболеваемости, определенное значение могут иметь различия социально-экономических условий. Swift B. E. с соавторами (2014) проведено исследование в популяции канадских женщин, в результате которого установлено, что своевременность обращения за специализированной помощью по поводу бесплодия коррелирует с уровнем образования пациенток и отличается в различных этнических группах женщин. На примере Нигерии показано, что в различных этнических общинах отличаются определения и культурные оценки

проблемы бесплодия (Whitehouse B., 2014). При кросс-секционном анализе данных 764 33-44-летних женщин, полученных в ходе лонгитудинального исследования CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults), показано 2-кратное увеличение частоты бесплодия в когорте афроамериканок в сравнении с белыми женщинами. После коррекции данных с учетом социо-экономических факторов (образование, платежеспособность), семейного положения, использования контрацептивов и факторов риска бесплодия (возраст, курение, миома матки, уровень тестостерона, объем яичников), ОР составил 1,5 (95% ДИ: 1,0-2,2). На выявленные различия не оказывали влияния такие факторы, как ожирение, курение, миома матки и объем яичников, в то же время существенным фактором, влияющим на уровень бесплодия у афроамериканок, являлось снижение платежеспособности (Wellons M.F., 2008). Возможно, этим также объясняется более высокий уровень сальпингитов и трубного бесплодия у афроамериканок, показанный в работе Green J.A. (2001). В то же время, несмотря на то, что изучать этнические аспекты эпидемиологии бесплодия целесообразно в популяциях женщин, имеющих сопоставимые условия жизни, подобных исследований недостаточно.

Наряду с малодоступностью медицинской помощи и низкой образованностью пациентов, причиной поздней диагностики бесплодия и отсроченного выяснения его природы может быть отсутствие у части пациентов мотивации для обращения за медицинской помощью (Swift B.E., 2014). В связи с этим не все случаи бесплодия регистрируются своевременно и данные официальной статистики не отражают его истинную частоту в популяции. Ранее было продемонстрировано, что средняя длительность бесплодия при постановке диагноза составляет более 5 лет (Кузьменко Е.Т., 2008). Таким образом, существуют резервы повышения эффективности диагностики бесплодия.

1.3 Гормонозависимые гинекологические заболевания - факторы женского бесплодия в браке в различных этнических группах, эпидемиология и клинические особенности

Наиболее частыми гормонозависимыми гинекологическими заболеваниями, ассоциированными с женским бесплодием, являются миома матки и эндометриоз.

Лейомиома матки является наиболее распространенным доброкачественным гинекологическим заболеванием, при этом существуют расовые и этнические различия в патогенезе и клинических проявлениях лейомиомы. Известно, что среди женщин африканского этнического происхождения распространенность этого заболевания особенно высока. К этническим особенностям этого заболевания относятся: ранний возраст дебюта, большая выраженность симптомов, а также различные реакции на лечение. Все больше доказательств фокусируется на исследовании молекулярных механизмов влияния этнической принадлежности на развитие заболевания. Среди таких механизмов изучается роль изменений уровня экспрессии или функции рецепторов эстрогенов и прогестерона, полиморфизм генов, участвующих в синтезе эстрогенов и/или метаболизма, ретиноевой кислоты ядерных рецепторов (ретиноидов рецептор- α кислота, ретиноид X рецептор- α), и aberrантное выражение микро-РНК. Пищевые факторы, такие как дефицит витамина D, могут также способствовать более высокой заболеваемости у темнокожих народов. Определенную роль в развитии заболевания может играть культура народа и особенности охраны окружающей среды (Catherino W.H., 2013).

При обследовании 95 060 женщин фертильного возраста (возраст 25-44 лет), не подвергавшихся гистерэктомии и с отсутствием в анамнезе лейомиомы матки, относительные риски (ОР) лейомиомы матки составили 8,9 среди белых женщин и 30,6 - среди чернокожих женщин. После дальнейшей оценки семейного положения, индекса массы тела, возраста первых родов, времени с момента последних родов, истории бесплодия, возраста при первом использо-

вании оральных контрацептивов и текущего потребления алкоголя у черных женщин также значительно чаще диагностировалась миома матки, подтвержденная с помощью ультразвука или гистерэктомии (OR=3,25; 95% ДИ: 2,71-3,88) и гистерэктомии (OR=1,82; 95% ДИ: 1,17-2,82) по сравнению с показателями среди белых женщин (Marshall L.M., 1997).

При обследовании 43 молодых женщин негроидной расы и 57 женщин европеоидной расы репродуктивного возраста (18-30 лет) были установлены расовые различия в распространенности и ультразвуковых характеристиках бессимптомных миом матки. Распространенность ультразвукового диагноза в среднем составила 15% (26% у черных женщин и 7% у белых женщин). Было показано, что расовые различия в распространенности заболевания существуют и у женщин с бессимптомной миомой матки. Также была отмечена значительная разница в состоянии эндометрия между расами - у женщин негроидной расы более часто выявлялся гиперплазированный эндометрий. (Marsh E.E., 2013).

В работе Stewart E. A. (2013) на основании опроса и обследования 268 афро-американок и 573 белых женщин было подтверждено, что афро-американские женщины с миомой матки имеют более серьезные симптомы, в том числе тяжелые или длительные менструаций (OR=1,51; 95% ДИ: 1,05-2,18) и анемию (OR=2,73; 95% ДИ: 1,47-5,09). Установлено также, что маточные кровотечения в предменопаузальном периоде у женщин с миомой матки более характерна для афроамериканок в сравнении с женщинами белой расы, тогда как у китайок она существенно не отличается, а у японок даже ниже, чем у белых американок (Paramsothy P., 2014).

Женщины негроидной расы могут иметь более крупные и многочисленные фиброзные опухоли, которые вызывают более тяжелую симптоматику и большее число осложнений при миомэктомии. Раса и этнос также связаны с частотой гистерэктомии и возможными осложнениями (Jacoby V.L., 2010).

Powell L.H. (2005) также показаны этнические различия по частоте гистерэктомий по поводу доброкачественных заболеваний матки с преобладанием их в случайной выборке женщин афроамериканской группы и испанок в сравнении с европеоидами и азиатами, при сопоставимых прочих известных факторах риска. Jacoby V.L. (2010) подтверждает, что раса и этнос связаны с частотой гистерэктомии и возможными осложнениями. В то же время Lee J. (2014) продемонстрированы различия применения лапароскопического доступа при оперативном лечении миомы матки у женщин различных этнических групп, которое объясняется различиями доходов, особенностями медицинского страхования.

При исследовании удаленных лейомиом при 120 гистерэктомиях у женщин негроидной расы, азиаток, испаноязычных и белых женщин обнаружены некоторые различия между этническими группами генетической регуляции маркеров пролиферации клеток (Wei J.J., 2006).

Одной из важных причин бесплодия является генитальный эндометриоз, хотя данное заболевание выявляется не только у бесплодных, но и у 3,7-7,4% фертильных женщин (Kirshon B., 1989, Sangi-Naghpeykar H., 1995). В когорте из 1542 женщин репродуктивного возраста частота выявления эндометриоза составила при бесплодии 21%, при хронической тазовой боли 15%, тогда как у женщин, подвергавшихся стерилизации маточных труб эндометриоз был выявлен у 6% (Mahmood T.A., 1991).

Данные об этнических различиях распространенности эндометриоза противоречивы. Так, ряд исследований продемонстрировал различия распространенности эндометриоза у азиаток в сравнении с европеоидами (Sangi-Naghpeykar H. et al., 1995; Jacoby V.L. et al., 2010). Sangi-Naghpeykar H. (1995) показал, что принадлежность к азиатской расе повышает риск обнаружения эндометриоза среди рожавших женщин (OR=8,6; 95% ДИ: 1,4-20,1). Missmer S.A. (2004) в масштабном исследовании Nurses' Health Study были проанализированы результаты 1721 лапароскопии и отмечено, что афроамериканки

имеют более низкий уровень заболеваемости эндометриозом, чем европеоиды. В северо-итальянской провинции Южный Тироль распространенность эндометриоза достигает 15% женщин репродуктивного возраста Steinbass M. (2009). При ретроспективном исследовании заболеваемости эндометриозом среди народности Igbos в Нигерии он был установлен у 4,3% пациентов с операциями на органах малого таза (Osefo N.J., 1989).

В то же время Kirshon B. (1989) было показано отсутствие различий частоты выявления эндометриоза у испаноязычных американок в сравнении с белыми и афроамериканками, которые подвергались стерилизации маточных труб.

В настоящее время активно изучаются фармакологические аспекты этнической медицины. При мета-анализе клинических исследований эффективности современных лекарственных препаратов при эндометриоз-ассоциированной тазовой боли у японок и европеоидов Gerlinger C. (2012) показана их значительная гетерогенность, что может свидетельствовать об этнических различиях.

В то же время расовая принадлежность не является единственной определяющей вероятностью развития эндометриоза. В исследовании Куама М. С. (2004) более низкий уровень данного заболевания у нативных жительниц Африки в сравнении с афроамериканками объясняется особенностями образа жизни, ранним наступлением беременности, частыми ВЗОМТ с последующей окклюзией маточных труб, а также с ограничением доступа пациенток к высокотехнологичным видам медицинской помощи и худшей диагностикой .

1.4 Распространенные нейроэндокринные синдромы: этнические аспекты эпидемиологии и клинических проявлений

Наиболее распространенными нейро-эндокринными синдромами, ассоциированными с нарушениями фертильности у женщин, являются синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и гиперпролактинемия (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2007; Чернуха Г.Е. с соавт., 2008, 2011; Емокрае М.А., 2011; Соболева Е.Л., 2012; Шестакова И.Г., 2015).

СПКЯ является не только распространенной причиной женского бесплодия, но и одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста (Schmidt J., 2004; Дедов И.И., 2010; Зеленина Н.В. с соавт. 2012; Legro R.S., 2014; Лизнева Д.В. с соавт. 2014; Сухонослова Е.Л. 2015; Терешин А.Т. с соавт., 2015). Основными критериями диагностики СПКЯ являются: клиническая и/или биохимическая гиперандрогения, олигоановуляция и типичные морфологические изменения яичников (Azziz R. et al., 2009). Диагностика синдрома основана на 3-х основных консенсусах: Национального института здоровья США (NIH) (1990) (Zawadzki J. et al., 1992), который был пересмотрен в 2012 году (<http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/FinalReport.pdf>); Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE) (Роттердам, 2003) (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004) и Общества по гиперандрогениям и СПКЯ (AE-PCOS Society, 2006) (Azziz R. et al., 2006).

Так называемый «классический СПКЯ» диагностируется в соответствии с критериями NIH (1990) и предполагает обязательное наличие олигоановуляции, гиперандрогенемии и/или гирсутизма (Zawadzki J. et al., 1992). В соответствии с согласованными критериями ASRM/ESHRE (2003) СПКЯ можно диагностировать при наличии любых 2-х из 3-х признаков: олигоановуляция, гиперандрогенемия и/или гирсутизм, поликистозная морфология яичников по УЗИ (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group,

2004). Критерии AE-PCOS Society (2006) предполагают наличие 2-х из 2-х признаков: гирсутизм и/или гиперандрогенемия; олигоановуляция и/или поликистозная морфология яичников (Azziz R. et al., 2006). В 2012 году было принято решение о том, что для постановки диагноза СПКЯ предпочтительно использовать критерии ASRM/ESHRE (2003) с указанием конкретного фенотипа (<http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/FinalReport.pdf>).

Клинические проявления при СПКЯ также могут быть связаны с наличием ассоциированной патологии. В связи с хронической ановуляцией у женщин с СПКЯ повышен риск развития гиперпластических процессов и рака эндометрия. Дополнительным фактором риска гормонозависимых гиперпластических процессов у пациенток с СПКЯ является частое наличие избыточного веса или ожирения (у 40-85% женщин). Кроме того, при СПКЯ нередко выявляется инсулинорезистентность, нарушения толерантности к углеводам, сахарный диабет (СД), повышена частота сердечно-сосудистых заболеваний (Wild S. et al., 2000; Hardiman P. et al., 2003; Gadducci A. et al., 2005; Манухин И.Б. с соавт., 2006; Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society, 2007; Chen X. et al., 2008; Diamanti-Kandarakis E. et al., 2008; Melo A.S., 2011; Сафина М.Р., 2011; Сухих Г.Т. с соавт, 2011; Чеботникова Т.В. с соавт., 2012; Randeва H.S. et al., 2012; Carmina E., 2014; Савочкина Ю.В. 2014; Дубровина С.О., 2014).

Существенное влияние на показатели распространенности СПКЯ оказывают особенности популяционной выборки. Так, в неселективной выборке женщин репродуктивного возраста распространенность синдрома колеблется от 6-9 % до 19,9% (Diamanti-Kandarakis E. et al., 1999; Asuncion M. et al., 2000; Azziz R. et al., 2004; March W.A. et al., 2010; Moran C. et al., 2010; Yildiz B.O. et al., 2012), при нарушениях менструального цикла - от 17,4% до 46,4%, у женщин с клиническими проявлениями гиперандрогении - 72-82%, а при анову-

ляторном бесплодии выявляется в 55-91 % случаев (Azziz R. et al., 2004; 2009; Carmina E. et al., 2006; Chen X. et al., 2008).

Частота СПКЯ существенно отличается у женщин различных этнических групп (Wang S. et al., 2013). Так, по некоторым данным, в азиатской популяции частота СПКЯ существенно ниже, чем у европеоидов, и составляет от 2,2% до 8,25% (Chen X. et al., 2008; Li R. et al., 2013; Jiao J. et al., 2014). Возможно, расовые и этнические особенности СПКЯ связаны с разнообразием генетических предикторов заболевания (Андреева Е.Н., Семичева Т.В., Веснина А.Ф., 2007; Чернуха Г.Е. с соавт., 2012, 2013; Li R. et al., 2013; Almawi W., 2015; W. Y. Almawi et al., 2015; Найдуква А.А. с соавт., 2016; Табеева Г.И. с соавт., 2016).

Таблица 5 - Характеристика частоты СПКЯ в различных этнических группах

Автор, год	Страна	Популяция	Этнические группы	Результат
Li R., 2013	Китай	15924 китайских женщин репродуктивного возраста	Китайские женщины из 10 провинций и муниципалитетов в Китае	Распространенность СПКЯ у китайских женщин в возрасте 19-45 лет составляет 5,6%. (от 5 до 10%)
Jiao J., 2014	Китай	1600 ханьских женщин репродуктивного возраста	Провинция Ляонин на северо-востоке Китая	Распространенность СПКЯ в исследуемой популяции составила 8,25 %, с уровнем бесплодия 27,8%.
Vutyavanich T., 2007	Тайланд	1095 тайских женщин репродуктивного возраста	Тайские женщины	Распространенность СПКЯ составил 5,7%.
Yildiz B.O.,	Турция		Турецкие	6.1%

2012			женщины	
Lo J.C., 2002-2004	США	11035 женщин с СПКЯ, из базы данных системы здравоохранения.	Европеоиды	Распространенность СПКЯ среди женщин в возрасте 25-34 лет составила 2,6% (95% ДИ 1,6-1,7%).
Kavardzhikova S., 2010	Болгария	В исследование были включены 110 женщин с СПКЯ	Европеоиды	Процент фенотипов А, В, С и D в Болгарии населения 53,6%, 12,8%, 11%, 22,6%, соответственно.

Исследовалось также фенотипическое разнообразие СПКЯ у женщин различной расовой принадлежности. Большинство исследователей свидетельствуют о том, что у представительниц европеоидной и негроидной рас для диагностики гирсутизма патогномичным является повышение значения суммы баллов по шкале Ферримана-Галвея (Ф-Г) ≥ 8 баллов, тогда как у представительниц Юго-Восточной Азии диагностически значимо повышение суммы баллов по шкале Ф-Г ≥ 3 (Azziz R. et al., 2009; Escobar-Morreale H.F. et al., 2012; Legro R.S. et al., 2013; Cheewadhanaraks S. et al., 2004; Fauser B.C. et al., 2012).

Welt C. (2006) были представлены данные обследования женщин в возрасте 18-45 лет с СПКЯ, которые проходили медицинский осмотр в Исландии (n = 105) и Бостоне (n = 262). Сравнения проводились между женщинами европеоидной расы с СПКЯ в Исландии и Бостоне, и среди европеодных, афроамериканских, испаноязычных и азиатских женщин в Бостоне. Продемонстрированы различия выраженности гиперандрогенемии и гирсутизма по шкале Ферримана-Галлвея в данных популяциях.

Chae S. (2008) проведены исследования у 166 женщин с СПКЯ, а также ретроспективный анализ 277 индивидуальных медицинских карт пациенток с СПКЯ в Южной Корее и отмечено преобладание у кореянок мягких фенотипов СПКЯ. Однако, есть и противоречивые данные об этнических особенностях кожных проявлений гиперандрогении у азиаток (Mehta J., 2013). Имеются этнические особенности и лабораторного подтверждения гиперандрогении. Так, было проведено сравнение фенотипических характеристик китайских и голландских женщин с СПКЯ, при этом показано, что у китайок наблюдается более высокий уровень гиперандрогении, сопровождающийся большей частотой аменореи в сравнении с женщинами европеоидной расы (Guo M. et al., 2012).

На примере 220 чилийских и 206 аргентинских женщин с СПКЯ были показаны различия в метаболическом профиле в обеих популяциях. У чилийских женщин с СПКЯ выявлена высокая распространенность метаболического синдрома, независимо от фенотипа, а аргентинские женщины с СПКЯ продемонстрировали более высокое артериальное давление (Ladron de Guevara A., 2014). По данным обследования 226 молодых бразильских пациенток с СПКЯ из Юго-Восточного региона Бразилии также было показано отсутствие отличий частоты метаболического синдрома при различных фенотипах СПКЯ (Melo A.S., 2011).

В целом женщины с СПКЯ чаще, чем пациентки без СПКЯ страдают ожирением (ОШ=4,2; 95% ДИ: 3,96-4,47). Кроме того, СПКЯ был связан с диабетом (ОШ=2,45; 95% ДИ: 2,16-2,79), гипертонией (ОШ=1,41; 95% ДИ: 1,31-1,51) и дислипидемией (ОШ=1,53; 95% ДИ: 1,39-1,68). Было показано, что вероятность ожирения среди женщин с синдромом поликистозных яичников, была выше у чернокожих и латиноамериканцев по сравнению с белыми, а у азиатов ожирение наименее вероятно. В то же время у азиатов и испаноязычных женщин была повышена вероятность диабета, а у лиц негроидной расы и латиноамериканцев – риск гипертонии (Lo, 2006). По другим данным,

афро-американские женщины также, как правило, имеют негативный метаболический профиль и повышенный сердечно-сосудистый риск по сравнению с женщинами других рас (Coney P., 2008).

Guo M. (2010) в результате обследования 615 китайок с СПКЯ, проживающих в материковой части Китая, отмечен более низкий риск развития метаболического синдрома по сравнению с европеоидами, при этом его частота не зависела от фенотипа СПКЯ. Было показано, что женщины с СПКЯ в Корее имеют незначительную вероятность наличия метаболического синдрома по сравнению с женщинами других национальностей (Chae S. J. et al., 2008). С другой стороны, у китайок по сравнению с голландскими европейскими женщинами чаще выявлялся фенотип СПКЯ, связанный с повышенным риском метаболических осложнений (Guo M. et al., 2012). Ряд исследователей обнаружили более выраженные нарушения углеводного обмена у ближневосточных женщин (Al-Fozan H., 2005).

Таким образом, до настоящего времени сведения о различиях распространенности и степени выраженности клинических проявлений СПКЯ у представительниц различных этносов противоречивы и во многом определяются не только разнообразием фенотипов, но и различными подходами к диагностике СПКЯ (Hsu M.I., 2007; Chae S.J. et al., 2008; Guo M. et al., 2010; Mehrabian F., 2011; Guo M. et al., 2012; Louwers Y.V. et al., 2014).

Синдром гиперпролактинемии - это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы (Аталян А.В. 2008; Souter I., 2010; Majumdar A., 2013, Овсянникова Т.В., 2014; Gallot V., 2014, Fourman L.T., 2015).

Исследования, посвященные этническим аспектам гиперпролактинемии, крайне немногочисленны. Так, Kann P.H. (2010) проведено исследование особенностей клинических проявлений и терапии гиперпролактинемии в Германии (у 39 немецких женщин) и в Сирии (у 54 женщин), при этом выявленные

отличия (большая частота олигоменореи у сирийских женщин) объясняются, по мнению автора, преимущественно отсутствием практики использования оральных контрацептивов в восточном обществе с сильной исламской традицией, в отличие от Германии, где широкое применение КОК не позволяет использовать данный симптом в качестве критерия диагностики гиперпролактинемии. Особенности терапевтических подходов автор связывает с различиями ресурсов системы здравоохранения.

Согласно исследованиям, проведенным в Корее на примере 1704 молодых женщин с нарушениями менструального цикла, было установлено, что гиперпролактинемия может быть ассоциирована как с аменореей (13,8%), так и с аномальными маточными кровотечениями (9,4%) (Lee D.Y., 2012). Клиническая характеристика 97 тайских пациенток с гиперпролактинемией, представленная в 12-летнем ретроспективном исследовании Saejong R. (2013), неспецифична: основными симптомами являются нарушения менструального цикла и галакторея. Сообщается о достаточно высокой частоте субклинического гипотиреоза у бесплодных нигерийских женщин с гиперпролактинемией (Емокрае М.А., 2011), что также не является специфичным.

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о необходимости сравнительных исследований для выявления этнических особенностей наиболее частых клинико-патогенетических вариантов эндокринного бесплодия и гормонозависимых заболеваний, ассоциированных с репродуктивными нарушениями, у женщин азиатской и европеоидной рас.

1.5 Оксидативный стресс и репродуктивные нарушения

Одним из активно развивающихся направлений медицинской науки является изучение гормонально-метаболических аспектов патогенеза и факторов, обеспечивающих компенсаторно-приспособительные реакции при различных вариантах женского бесплодия, в том числе - с учетом этнической принадлежности пациенток.

Среди неспецифических механизмов, участвующих в патогенезе репродуктивных нарушений, существенное значение имеет оксидативный стресс (Корнакова Н.В., 2008; Колесникова Л.И. с соавт., 2010; Вантеева О.А., 2013; Кириленко Е.А., 2013; Данусевич И.Н., 2014; Дубинская Е.Д. с соавт., 2014; Кузнецова И.В., 2016). Оксидативный стресс развивается при возникновении дисбаланса между образованием АМК и мощностью антиоксидантной системы. Активные молекулы кислорода (АМК) могут играть важную роль как в нормальном функционировании репродуктивной системы, так и в патогенезе бесплодия. Показана роль АМК в развитии ряда заболеваний женской репродуктивной системы; известно влияние оксидативного стресса на результаты лечения бесплодия, в том числе – с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Рассматривается необходимость идентификации этих механизмов и разработки эффективных стратегий восполнения дефицита антиоксидантов (Agarwal A., 2004).

Ретинол и альфа-токоферол являются естественными антиоксидантами и ингибируют процессы липопероксидации, обеспечивая защиту клеток от повреждений, обусловленных оксидативным стрессом. Уровень этих антиоксидантов у женщин существенно превышает таковой у мужчин и отрицательно коррелирует с ИМТ, независимо от пола. Низкие концентрации ретинола и токоферола ассоциированы с патологией спермы у мужчин и ановуляцией у женщин (Al-Azemi M.K., 2009; Brouwers J.F., 2003, 2005, Benedetti S., 2012). Действительно, оксидативный стресс участвует в патогенезе мужского бесплодия (Bansal A. K., 2010), играя важную роль в повреждении митохондриального аппарата и ДНК сперматозоидов (Agarwal A., 2008; Aitken R.J., 2014). Изучается вопрос о том, каким образом оксидативный стресс влияет на взаимодействие сперматозоидов и яйцеклетки (Bromfield E.G., 2015).

Оксидативный стресс рассматривается как один из механизмов патогенеза трубно-перитонеального бесплодия и может влиять на ранний этап развития

эмбриона, обуславливая эмбриотоксические свойства жидкости, содержащейся в гидросальпинксах (Bedaiwy M.A., 2002).

При исследовании маркеров оксидативного стресса в фолликулярной жидкости женщин, подвергавшихся экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО), была установлена их роль, как предикторов неудач ВРТ, при сопоставимом ИМТ, причинах бесплодия и овариальном резерве (Bogowiecka M., 2012).

При анализе дизрегуляторных процессов у женщин с репродуктивными нарушениями, не имеющих хронического воспаления эндометрия, отмечено, что на фоне окислительного стресса, сопровождающегося снижением первичных, вторичных продуктов с избыточным накоплением конечных продуктов пероксидации (МДА) регистрируется снижение концентрации антиоксидантов (ретинола) и антиокислительной активности крови. У женщин с хроническим воспалением эндометрия и репродуктивными нарушениями наряду с накоплением субстратов окисления и промежуточных продуктов процесса пероксидации липидов на фоне дефицита низкомолекулярных антиоксидантов регистрируется значительное угнетение общей активности фагоцитоза, дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, клеточного и гуморального звеньев иммунитета (Данусевич И.Н., 2014).

В ряде работ было установлено, что выраженность окислительного стресса ассоциирована с нарушениями нейроэндокринной регуляции у женщин с эндокринным бесплодием и различными гормонозависимыми заболеваниями (Колесникова Л.И. с соавт., 2008, 2010, 2012, 2014; Гребенкина Л.А., 2013), а также были показаны этнические особенности дизрегуляторных процессов, реализующихся в условиях оксидативного стресса (Ермолова Е.В., 2006; Скляр Н.В., 2008; Лабыгина А.В., 2010; Гребенкина Л.А., 2013; Попова Л.Н., 2013, Даренская М.А., 2014).

Ермоловой Е.В. (2006) установлено, что изменение состояния антиоксидантной защиты при бесплодии и генитальном эндометриозе характеризуется

дефицитом токоферола, а активация процессов перекисного окисления липидов сопровождается накоплением промежуточных продуктов пероксидации (диеновых конъюгатов).

Позже было проведено исследование «случай-контроль», в которое вошли 30 женщин 20-38 лет с эндометриозом и 40 женщин соответствующего возраста без эндометриоза. В результате было показано, что промутером оксидативного стресса при эндометриозе может являться высокий уровень сывороточного железа (Alizadeh M., 2015).

В других исследованиях роль оксидативного стресса и недостаточности ферментативного звена антиоксидантной системы при эндометриозе подтвердить не удалось (Bragatto F.V., 2013).

Впоследствии Цыреновым Т.Б. (2013) были исследованы этнические аспекты формирования наружного генитального эндометриоза и установлено, что состояние процессов ПОЛ и АОЗ у европеоидов с НГЭ и бесплодием характеризуется накоплением конечных продуктов пероксидации липидов, уровень которых отрицательно коррелирует с содержанием жирорастворимых антиоксидантов (ретинола, токоферола). В то же время у женщин азиатской расы при бесплодии, ассоциированном с наружным генитальным эндометриозом, оксидативный стресс менее характерен и эффективность антиоксидантной защиты выше, чем у пациенток европеоидной расы с НГЭ (Цыренов Т.Б., 2013). Состояние процессов ПОЛ у фертильных и бесплодных женщин репродуктивного возраста с миомой матки характеризуется активацией пероксидации липидов на этапе образования первичных продуктов (ДК). У бесплодных женщин с миомой матки отмечается истощение резервов АОС со снижением активности СОД и восстановленного глутатиона (Скляр Н.В., 2008):

При эндокринном бесплодии в целом, женщины азиатской расы, в сравнении с пациентками-европеоидами, имеют большую интенсивность процессов липопероксидации липидов на фоне выраженного снижения активности

ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы (Шипхинеева Т.И., 2012).

Кравцовой О.В. (2013) было показано, что гонадотропная дисфункция и активация пролактинергической функции гипофиза регистрируются на фоне гипероксидации липидов и активации антиоксидантной системы.

Состояние процессов ПОЛ-АОЗ при бесплодии на фоне гиперпролактинемии характеризуется накоплением промежуточных продуктов пероксидации липидов с одновременным повышением уровня ретинола и антиокислительной активности сыворотки крови. Специфичными для этой формы бесплодия, в отличие от трубно-перитонеального, являются выраженные нарушения в системе глутатиона. Установлено, что оксидативный стресс у пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией, в отличие от группы с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциирован с недостаточностью эссенциальных микроэлементов (селена, йода) и накоплением токсических элементов (ртути) (Попова Л.Н., 2013).

Таким образом, несмотря на очевидный интерес к проблеме, анализ литературы свидетельствует о недостаточной изученности этнических особенностей роли оксидативного стресса в патогенезе таких распространенных состояний, ассоциированных с бесплодием, в частности, в развитии СПКЯ и миомы матки.

1.6 Современные подходы к диагностике бесплодия в браке

Известно, что успешность лечения по поводу бесплодия повышается при ранней диагностике этого состояния (Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., 2014). Стандартный алгоритм диагностики причин бесплодия в браке включает исследование эякулята, исключение трубно-перитонеального фактора бесплодия и оценку овуляторной функции с последующим, при необходимости эндоскопическим обследованием. Современные установки предполагают, что природа бесплодия должна быть определена в кратчайшие сроки

(Кулаков В.И., 2006; Назаренко Е.Г. 2007, 2014; Адамян Л.В. с соавт., 2015; Кузнецова И.В., Колода Ю.А., 2015; Мешкова О.А. с соавт., 2015; Подзолкова Н.М. с соавт., 2015).

Одним из подходов к оптимизации диагностики бесплодия является выделение групп риска. Филипповым О.С. (1999) при оценке факторов риска бесплодия в Западно-Сибирском регионе отмечена связь инфекций гениталий, аборта и его осложнений, гинекологических заболеваний с последующим нарушением репродуктивной функции женщины. В результате создана прогностическая таблица «решающего правила», которая была предложена для формирования групп риска по развитию бесплодия и его ранней диагностики.

С учетом результатов медицинского обследования 302 замужних женщин репродуктивного возраста были разработаны таблицы оценки риска бесплодия, что позволило установить значимые медико-социальными факторами, определяющие риск женского бесплодия: возраст старше 30 лет, наличие в анамнезе аборта с осложнением, ИППП, гинекологические заболевания, в том числе хроническое ВЗОМТ, дисфункция яичников, миома матки. Существенный вклад в риск развития бесплодия вносят самопроизвольные выкидыши и внематочная беременность. Прогностическое значение имеют такие факторы как социально-профессиональная принадлежность, характер менструальной функции, оперативные вмешательства на женских половых органах, паритет брака, заболевания щитовидной железы (Камаев I.A., 2003).

В неблагоприятных климатических условиях бесплодие в браке имеет определенные особенности (Семенова А.А., 2012, Северинова Е.А., 2014). В Восточной Сибири на примере Иркутской области были получены данные о величине и различиях вклада значимых факторов риска нарушений фертильности у городских и сельских женщин (Кузьменко Е.Т., 2008). Установлено влияние медико-биологических факторов риска первичного бесплодия: наиболее значимыми (по величине ОР) факторами риска для городских и сельских женщин, не имевших в анамнезе беременность, является наличие

нарушений менструального цикла, отмеченные с одинаковой частотой у бесплодных женщин в городе и сельской местности (35,7%; 36,4% соответственно), но достоверно чаще, чем у фертильных женщин (13% и 14% соответственно). Автором определены различия значимости факторов риска вторичного бесплодия в изученных субпопуляциях. Так, для вторично бесплодных сельских женщин наиболее значимыми (по величине ОР) были нарушения менструального цикла, являющиеся универсальным маркером нарушений в репродуктивной системе, требующие уточнения их этиологии и своевременной коррекции. Для городских женщин со вторичным бесплодием более значимым (по величине ОР) явилось наличие в анамнезе эндометриоза и перенесенной внематочной беременности. Эти данные были использованы для составления прогностической таблицы, и обеспечивали возможность дифференцированного подхода к проведению комплекса профилактических и лечебных мероприятий.

Для выделения групп повышенного риска бесплодия в браке применено «решающее» правило, согласно которому при сумме баллов 9-12 женщина должна быть отнесена к группе риска бесплодия в браке. Чувствительность предложенной диагностической тест-таблицы составила для городских женщин 75,6%, для сельских женщин - 68%; чувствительность определения риска первичного бесплодия для городских женщин - 40%; для сельских женщин - 45%. Более высокая чувствительность теста при прогнозировании риска вторичного бесплодия связана с большей информативностью данных отягощенного анамнеза. Специфичность диагностической тест-таблицы была высокой и составила 92% для сельских и 94% - для городских пациенток (Кузьменко Е.Т., 2008).

На примере 61815 женщин из 433 гинекологических клиник в Германии с впервые диагностированным женским бесплодием было показано, что высокий суммарный коэффициент беременности зарегистрирован у женщин в возрасте от 18 до 30 лет (74,8%). Чем старше были женщины, тем ниже был у них

совокупный коэффициент беременности (18,1% в группе 41- 50-летних женщин). Значительно снижаются шансы наступления беременности при наличии таких факторов, как: возраст, эндометриоз, сахарный диабет, дисфункция яичников, СПКЯ, перенесенные инфекции мочеполовой системы (Ziller V., 2015).

Существенно зависит прогноз наступления беременности и от степени повреждения маточных труб. С помощью подхода, предложенного Akande V.A. (2007), женщин можно разделить на прогностические группы с использованием простой системы классификации, основанной на степени тяжести патологии труб. При сравнительном изучении эффективности различных методов диагностики трубно-перитонеального бесплодия: гистеросальпингографии, соногистеросальпингоскопии, мультиспиральной компьютерной гистеросальпингографии, комплексного эндоскопического обследования, установлено, что, несмотря на высокую информативность лучевых методов диагностики при обследовании больных с бесплодием, наибольшую информативность в выявлении причин бесплодия, в выборе метода лечения и в оценке прогноза восстановления репродуктивной функции имеет комплексное эндоскопическое обследование (Яковлева Н.В., Маринкин И.О., 2014).

Для прогноза вероятности наступления беременности при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом, применяется метод расчета так называемого Endometriosis Fertility Index (EFI) (Adamson G.D., 2013). В данной модели используются такие предикторы, как возраст, длительность бесплодия, наличие беременностей ранее, характеристика состояния маточных труб и распространенность эндометриоза и спаечного процесса по данным лапароскопии.

Однако несмотря на имеющийся опыт прогнозирования и ранней диагностики бесплодия, данные подходы, как правило, не учитывают этнические особенности формирования бесплодия в различных популяциях и могут быть дополнены.

Глава 2

Объекты и методы исследования

Работа выполнена на базе ФБГНУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск) и ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр» (г. Улан-Удэ) в 2008–2016 гг.

2.1 Объекты исследования

2.1.1 Объекты популяционного исследования

Для изучения частоты бесплодия в популяциях объектами явились 2038 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет): 1495 женщин, проживающих в г. Улан-Удэ (826 европеоидов, 669 азиаток), рекрутированные методом случайной выборки с использованием генератора случайных чисел из числа прикрепленных к женской консультации, и 543 женщины (сплошная выборка), проживающих в сельских районах Республики Бурятия (пос. Хоринск и пос. Турунтаево) (302 европеоида, 241 азиатка).

2.1.2 Объекты операционного исследования

Для оценки заболеваемости и распространенности (общей заболеваемости) основных гинекологических заболеваний, являющихся потенциальными причинами женского бесплодия и бесплодия, как такового, нами проведен анализ статистических данных, представленных на официальном сайте Министерства Здравоохранения РФ (<https://www.rosminzdrav.ru/>) за 2009-2014 г.г.

Для проведения операционного исследования эффективности метода ранней диагностики бесплодия было проанкетировано 772 женщины репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет), обратившихся по любым причинам в женскую консультацию № 6 г. Улан-Удэ в течение 2014 года и проведен анализ 677 амбулаторных карт (форма № 025/у- 87 МЗ РФ) пациенток, обратив-

шихся по любым причинам в женские консультации № 6 и № 2 г. Улан-Удэ в течение 2013 - 2014 г.г.

2.1.3 Объекты ретроспективного анализа

Для выявления структуры причин женского бесплодия в Республике Бурятия по данным обращаемости было проведен ретроспективный анализ 253 амбулаторных карт женщин, страдающих бесплодием в браке и состоящих на диспансерном учете в Центре планирования семьи и репродукции человека ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр» за 2013-2014 года (145 городские и 108 сельские жительницы; 189 европеоидов и 64 азиатки), которым проводилось углубленное клиническое обследование. Критериями диагностики бесплодия в браке являлись: отсутствие беременности не менее, чем в течение года, при фертильном возрасте партнеров, регулярной половой жизни (не менее 4-х половых контактов в месяц) и отсутствии контрацепции.

2.1.4 Объекты проспективного исследования

Для проспективного исследования особенностей эндокринного бесплодия и гормонозависимых заболеваний у пациенток европеоидной и азиатской рас сформирован регистр из 738 женщин (631 европеоидов, 107 азиаток) из бесплодных супружеских пар, у которых было проведено углубленное клиническое обследование и установлена структура основных факторов эндокринного бесплодия. Контрольную группу составили 56 здоровых фертильных женщин основных этнических групп (33 женщины европеоидной расы и 23 азиатки). Критериями включения в контрольную группу являлись: возраст от 18 до 45 лет, наличие беременности в течение последнего года, отсутствие эндокринных и тяжелых соматических заболеваний. Критериями исключения были: прием контрацептивов и других гормональных препаратов, эндокринные и тяжелые соматические заболевания.

2.2 Методы исследования

Методы исследования включали анкетный опрос, клинико-инструментальные методы исследования, иммуноферментный метод исследования гормонов в сыворотке крови, исследование субстратов и продуктов перекисидации липидов и параметров антиоксидантной системы в сыворотке крови, статистические методы исследования.

2.2.1 Метод анкетного опроса

Метод анкетного опроса осуществлялся с использованием анкет, которые включали демографические данные, сведения о менструальном и репродуктивном анамнезе, перенесенных и сопутствующих заболеваниях, а также данные о доходах, условиях жизни, профессиональных и бытовых вредностях.

Подсчет мощности и объема выборки производился с использованием интерактивной программы «PS: Power and Sample Size Calculation» версии 3.1.2 (Vanderbilt University, USA, 2014) (Dupont W.D., Plummer W.D., 1990).

После заполнения анкеты и компьютерной обработки результатов все респондентки были разделены на пять категорий в соответствии с классификационным алгоритмом (Филиппов О.С., 1999):

- фертильные (женщины, имевшие беременность в течение текущего года или продолжающие сохранять беременность в данное время),
- предпологаемо фертильные (женщины, имевшие в анамнезе беременность более 1 года назад),
- первично бесплодные (женщины, в анамнезе которых не было беременности, несмотря на регулярные половые контакты в течение года при условии отсутствия использования методов контрацепции),
- вторично бесплодные (бесплодные женщины с наличием беременности в анамнезе),

- с неизвестной фертильностью (женщины с отсутствием беременности в анамнезе вследствие использования методов контрацепции, и/или при условии нерегулярных половых контактов).

2.2.2 Клинико-инструментальные методы исследования

Клинические методы исследования включали: общий медицинский и гинекологический осмотры. При объективном осмотре проводили оценку физического развития по индексу массы тела: отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат (Brey G., 1978); измеряли артериальное давление, температуру тела. Всем женщинам при осмотре гинекологом оценивалось состояние молочных желез, проводилось гинекологическое бимануальное исследование.

Инструментальные методы исследования включали: УЗИ органов малого таза, рентгенографию турецкого седла, гистеросальпингографию (ГСГ), лапароскопию, гистероскопию.

УЗИ органов малого таза проводили с использованием аппарата «Aloka SSD-5500 ProSound PHD» (Япония), с датчиками, работающими на частоте 7,5 и 5 мГц.

Рентгенография турецкого седла и гистеросальпингография (ГСГ) были выполнены на рентгеновском диагностическом комплексе «Вымпел» (Россия).

Лапароскопия и гистероскопия проводились с использованием оборудования и инструментов фирмы «Karl Storz» (Германия) и фирмы «Эндомедиум» (Россия, Казань).

2.2.3 Гормональные и биохимические методы исследования

В качестве материала для лабораторных исследований использовалась сыворотка крови. Забор крови производился в Центре планирования семьи ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр МЗ РБ» (г. Улан-Удэ) и в ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г.

Иркутск) с помощью одноразовых вакуумных систем (BDVacutainer) с активатором свертывания (SiO_2) из локтевой вены, после 15-минутного отдыха, натошак, с 8 до 9 часов утра, с учетом фаз менструального цикла (на 5-9 день менструального цикла) или на фоне аменореи, до проведения лечения. После взятия венозная кровь своевременно доставлялась в лабораторию. При комнатной температуре время доставки не превышало 60 мин после взятия крови. В случаях, когда доставка крови осуществлялась в течение дня, она хранилась при температуре от плюс 4 °С до плюс 6 °С (в холодильнике) и далее в специальных транспортных контейнерах доставлялась в лабораторию. Сыворотку крови для исследований получали путем центрифугирования пробирок при 3000 об/мин в течение 10 минут. Полученная сыворотка хранилась в одноразовых пробирках типа Eppendorf при минус 25 °С, размораживание при необходимости производили не более одного раза.

Оценка состояния системы нейроэндокринной регуляции у всех обследуемых женщин проводилась в лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (зав. лабораторией – д. м. н., профессор Л.Ф. Шолохов).

Определение концентраций тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Св. T_4), а также пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), общего тестостерона (Тс), 17-ОН-прогестерона (17-ОН-Пр) и дигидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) проводилось методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе Cobos ELL (США). Концентрацию гормонов ТТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ выражали в мМЕ/мл; общего тестостерона и 17-ОН-прогестерона – в нмоль/л; ДГЭА-С – в мкмоль/л; свободного T_4 – в пмоль/л.

Биохимические методы исследования (показатели процессов ПОЛ и системы АОЗ) проводились в лаборатории патофизиологии ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ» (зав. лабораторией. - д.б.н. Л.А. Гребенкина).

В качестве материала для биохимических исследований использовали сыворотку, плазму крови и гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Забор крови проводили из локтевой вены, натошак, с учетом фаз менструального цикла (3–9-й день цикла) или на фоне аменореи с 8 до 9 часов утра в соответствии с общепринятыми требованиями.

Определение субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ проводилось методом, основанном на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 220 (Дв.св.), 232 (ДК), 278 (КД и СТ) нм. Измерения производились на спектрофотометре СФ - 56. Для расчета ДК использовался молярный коэффициент экстинкции: $K=2,2 \cdot 10^5 \text{ Моль}^{-1} \text{ СМ}^{-1}$. Содержание Дв.св. и КД и СТ выражали в усл. ед., ДК в мкмоль/л (Волчегорский И.А. и др., 1989).

ТБК-активные продукты определялись методом, основанном на том, что при нагревании в кислой среде часть продуктов ПОЛ, относящихся к классу эндоперекисей, разлагается с образованием малонового диальдегида (МДА), связывание молекулы которого с двумя молекулами ТБК приводит к формированию окрашенного комплекса. Реакцию проводили под контролем внутреннего и внешнего стандарта, используя контрольный (0,2 мл дистиллированной воды вместо сыворотки) и стандартный (0,2 мл $5 \cdot 10^{-6}$ М раствора 1,1,3,3-тетраметоксипропана («ICN») вместо сыворотки, что соответствует содержанию 1 нмоль МДА пробы) растворы. В каждой пробе регистрировали интенсивность флуоресценции при $\lambda_{\text{возб}}=515\text{ нм}$ и $\lambda_{\text{исп}}=554\text{ нм}$ на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония). Концентрацию МДА выражали в мкмоль/л (Гаврилов В.Б., 1987).

Активность супероксиддисмутазы (СОД) определялась методом, основанном на способности СОД тормозить реакцию аутоокисления адреналина при pH=10,2. Реакцию в пробах, содержащих гемолизат эритроцитов, начинали добавлением адреналина. Измерение активности СОД проводили на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония) при $\lambda=320\text{ нм}$. За условную

единицу активности фермента принимали такое количество СОД, которое требовалось для ингибирования скорости аутоокисления адреналина на 50%. Активность СОД выражали в усл.ед. (Misra H.P., Fridovich I., 1972).

Для оценки АОА использовали модельную систему, представляющую собой суспензию липопропротеидов желтка куриных яиц, позволяющую оценить способность сыворотки крови тормозить накопление ТБК – активных продуктов в суспензии. ПОЛ индуцировали добавлением $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$, причем контрольная проба не содержала плазмы крови. АОА определяли на спектрофотометре СФ-56 и выражали в усл. ед. оптической плотности. (Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., 1988).

Метод, при котором определялись альфа-токоферол и ретинол, предусматривает удаление веществ, препятствующих определению путем омыления проб в присутствии больших количеств аскорбиновой кислоты и экстракцию неомыляющихся липидов гексаном с последующим флуориметрическим определением содержания альфа-токоферола и ретинола на спектрофлуорометре Shimadzu RF=1501 (Япония). В качестве внешнего стандарта использовались: D,L, альфа-токоферол фирмы «Serva» и all-trans-retinol фирмы «Sigma». При этом альфа-токоферол обладает интенсивной флуоресценцией с максимумом возбуждения при $\lambda=294$ нм и излучения при $\lambda=330$ нм; ретинол - при $\lambda=335$ и $\lambda=460$ нм. Содержание альфа-токоферола и ретинола выражали в мкмоль/л. (Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С., 1984).

Восстановленный и окисленный глутатионы (GSH и GSSG) определяли методом, суть которого заключается в способности GSH специфично реагировать с ортофталевым альдегидом при pH 8.0 с образованием флуоресцентного продукта, который может быть активирован при 350 нм с пиком эмиссии при 420 нм. Определение GSSG проводили аналогично с ортофталевым альдегидом флуориметрическим методом, но в более щелочной среде (pH 12). Кроме того, для предотвращения окисления GSH в GSSG в пробы добавлен N-этилмалеинит. Условия регистрации флуоресценции были идентичны. Изме-

рения проводились на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония) при $\lambda_{ex}=350\text{nm}$ и $\lambda_{em}=420\text{nm}$. Концентрацию GSH и GSSG выражали в ммоль/л. (Hissin H.Y., Hilf R., 1976).

2.2.4 Методы статистического анализа

Статистический анализ данных проводили с применением программы Statistica 6.1 StatsoftInc., США (правообладатель лицензии - ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Величина уровня статистической значимости (p) принята равной 0,05.

Описательная статистика

При точечной оценке непрерывные величины были представлены как средние и стандартные отклонения в формате $mean \pm SD$ при соответствии нормальному закону распределения. В противном случае использовалась медиана и 25-, 75- процентиль. Категориальные данные представлены в виде долей, частот и процентов.

Интервальная оценка долей и частот проводилась подсчетом 95% доверительных интервалов (ДИ) (А.М. Гржибовский, 2008). Подсчет доверительных интервалов для частот и долей производился он-лайн калькулятором, разработанным Jeff Sauro в 2005 году (Sauro J., Lewis J.R., 2005) ([http://www.measuringu.com/wald#point.](http://www.measuringu.com/wald#point)), где представлен метод расчета Вальда с коррекцией по Агрести-Коуллу (Adjusted Wald) (Agresti A., Coull B., 1998) и он-лайн калькулятором, предложенным порталом Vassar Stats: Web Site for Statistical Computation (<http://vassarstats.net/>), где представлен метод Уилсона (Wilson) и Уилсона (Wilson) с поправкой на непрерывность (Newcombe, Robert G., 1998).

Тестирование статистических гипотез

Для проверки статистической гипотезы о равенстве двух независимых выборок в случае нормально распределенных непрерывных величин использовали параметрический критерий Стьюдента (t -test). В случае распределения ве-

личин отличного от нормального закона, или если вид распределения не анализировался, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney) при попарном сравнении групп.

При сравнении более 2 независимых групп использовался параметрический однофакторный анализ вариаций (ANOVA) или непараметрический ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису (Kruskal-Wallis) и медианный тест (Median test).

Для проверки нулевой статистической гипотезы о равенстве относительных частот в двух популяциях использовался z-критерий, который рассчитывается по формуле:

$$|z| = \sqrt{[(N_1 * N_2) / (N_1 + N_2)] * |p_1 - p_2| / \sqrt{p * q}}, \text{ где}$$
$$p = (p_1 * N_1 + p_2 * N_2) / (N_1 + N_2)$$
$$q = 1 - p.$$

При анализе таблиц сопряженности 2x2 использовались: критерий χ^2 , критерий χ^2 с поправкой Йетса (Yates corrected Chi-square), двусторонний точный критерий Фишера (two-tailed Fisher exact). Для выбора необходимого из перечисленных методов рассчитывались ожидаемые частоты.

Анализ связей между переменными

Для анализа связи двух количественных признаков использовалась ранговая корреляция по Спирмену (Spearman). Применялась следующая классификация силы корреляции в зависимости от значения коэффициента корреляции r (Реброва О.Ю., 2002):

$|r| \leq 0,25$ – слабая корреляция;

$0,25 < |r| < 0,75$ – умеренная корреляция;

$|r| \geq 0,75$ – сильная корреляция.

Статистические модели

Многофакторный анализ был проведен с использованием нескорректированных и скорректированных моделей логистической регрессии. Результаты моделирования представлялись в виде значений отношения шансов (ОШ) и

95% доверительных интервалов (ДИ) для факторов, которые рассматривались как потенциально значимые относительно тестируемых гипотез и для оценки их вклада в реализацию риска/анти-риска.

В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000 ред.), все исследования были одобрены локальным этическим комитетом.

Глава 3

Результаты исследования частоты бесплодия в браке в основных субпопуляциях населения Республики Бурятия и оптимизации его диагностики на амбулаторно-поликлиническом этапе

3.1 Частота бесплодия в браке среди городского и сельского женского населения Республики Бурятия: результаты популяционного исследования

Объектом исследования для определения частоты бесплодия при активном выявлении явились 2038 женщин фертильного возраста (от 18 до 45 лет) основных этнических групп, проживающих в городской и сельской местностях на территории Республики Бурятия. Из них – 1128 женщин были русскими и вошли в группу европеоидов, 910 – идентифицировали себя бурятками и составили группу азиаток. Средний возраст обследуемых женщин составил $32,3 \pm 7,8$ лет. Из всей когорты обследуемых - 1495 женщин являлись уроженками города Улан-Удэ и 543 женщины проживали в поселениях Хоринского и Прибайкальского районах Республики Бурятия.

После заполнения анкеты и компьютерной обработки результатов все респондентки были разделены на пять категорий в соответствии с классификационным алгоритмом ВОЗ: фертильные (женщины, имевшие беременность в течение текущего года или продолжающие сохранять беременность в данное время), предположительно фертильные (женщины, имевшие в анамнезе беременность более 1 года назад), первично бесплодные (женщины, в анамнезе которых не было беременности, несмотря на регулярные половые контакты в течение года при условии отсутствия использования методов контрацепции), вторично бесплодные (бесплодные женщины с наличием беременности в анамнезе), с неизвестной фертильностью (женщины с отсутствием беременности в анамнезе вследствие использования методов контрацепции и/или при условии нерегулярных половых контактов) (Филиппов О.С., 1999).

Таблица 6 - Распределение по группам фертильности женщин Республики Бурятия

	Группы фертильности	Всего женщин, n = 2038		Уровень значимости (z-критерий)
		n	%	
1	Первичное бесплодие	184	9,03	p 1-2 = 0,00002
2	Вторичное бесплодие	281	13,79	p 1-3 = 0,009
3	Фертильные	139	6,82	p 1-4 = 0,00002
4	Предполагаемо фертильные	888	43,57	p 1-5 = 0,00002 p 2-3 = 0,00002
5	С неизвестной фертильностью	546	26,79	p 2-4 = 0,00002 p 2-5 = 0,00002 p 3-4 = 0,00002 p 3-5 = 0,00002 p 4-5 = 0,00002

Из таблицы 6 видно, что в подавляющем проценте случаев (43,57%; 95% ДИ: 38,45-47,43) женщины из опрошенной группы относились к категории предполагаемо фертильных, то есть у них более года назад наступали роды или имелись прерванные беременности. На втором месте были женщины с неизвестной фертильностью - 26,79% (95% ДИ: 22,43-30,39), которые или используют определенные методы контрацепции, или живут нерегулярной половой жизнью. На третьем месте стояли женщины, страдающие бесплодием в браке. Из них с первичным бесплодием было 9,03% пациенток (95% ДИ: 4,21-13,78) и с вторичным бесплодием - 13,79% (95% ДИ: 9,11-16,87), . И на последнем месте в соответствии с классификационным алгоритмом стояли фертильные женщины - 6,82% (95% ДИ: 2,35-9,72), у которых в течение года наступили роды или имелась прерванная беременность.

Таблица 7 - Распределение по группам фертильности в зависимости от этнической принадлежности

	Группы фертильности	Европеоиды (русские), n = 1128		Азиатки (бурятки), n = 910		Уровень значимости (z-критерий)
		n	%	n	%	
1	Первичное бесплодие	109	9,66	75	8,24	p = 0,3
2	Вторичное бесплодие	138	12,23	143	15,71	p = 0,02
3	Фертильные	82	7,27	57	6,26	p = 0,4
4	Предполагаемо фертильные	479	42,47	409	44,95	p = 0,3
5	С неизвестной фертильностью	320	28,37	226	24,84	p = 0,07
	Уровень значимости (z-критерий)		p1-2 = 0,05 p1-3 = 0,04 p1-4 = 0,0002 p1-5 = 0,0002 p2-3 = 0,0007 p2-4 = 0,0002 p2-5 = 0,0002 p3-4 = 0,0002 p3-5 = 0,0002 p4-5 = 0,0002		p1-2 = 0,0001 p1-3 = 0,1 p1-4 = 0,0002 p1-5 = 0,0002 p2-3 = 0,0002 p2-4 = 0,0002 p2-5 = 0,0001 p3-4 = 0,0002 p3-5 = 0,0002 p4-5 = 0,0002	

После распределения по группам фертильности всех проанкетированных женщин в целом, было проведено распределение по группам фертильности женщин с учетом этнической принадлежности. Результаты такого распределения показаны в таблице 7. Из данной таблицы видно, что и у европеоидов и азиаток на первом месте стоят предполагаемо фертильные женщины – в 42,47% (95% ДИ: 38,05-47,69) и в 44,95% (95% ДИ: 39,05-49,66), соответственно. На втором месте оказались женщины с неизвестной фертильностью – в 28,37% (95% ДИ: 23,09-33,57) у европеоидов и в 24,84% (95% ДИ: 20,05-29,69) у азиаток. На третьем месте стоят женщины из бесплодных браков. У женщин- европеоидов первичное бесплодие выявлено в 9,66% (95% ДИ: 4,87-13,97), вторичное бесплодие – в 12,23% (95% ДИ: 7,19-18,51) случаях, у азиа-

ток – в 8,24% (95% ДИ: 3,23-14,39) и в 15,71% (95% ДИ: 10,21-21,67) случаях соответственно. Фертильных европеоидов из числа опрошенных оказалось 7,27% (95% ДИ: 2,14-12,01) и фертильных азиаток – 6,26% (95% ДИ: 2,43-9,89). После статистической обработки достоверная разница между группами фертильности у европеоидов и азиаток была выявлена только у женщин с вторичным бесплодием ($p=0,02$).

Частота бесплодия в браке в Республике Бурятия при активном выявлении составила 22,82% (95% ДИ: 21,05-24,69) и не имела существенных отличий среди европеоидов и азиаток - 21,9% (95% ДИ: 19,58-24,41) и 23,96% (95% ДИ: 21,29-26,84) соответственно ($p=0,3$).

Частота вторичного бесплодия в популяции женщин репродуктивного возраста в целом существенно выше, чем первичного - 13,79% (95% ДИ: 8,77–17,68) против 9,03% (95% ДИ: 7,86–10,35), $p=0,001$. Данная закономерность прослеживается вне зависимости от этнической принадлежности женщин: у европеоидов доля вторичного бесплодия составила 12,23% (95% ДИ: 10,44–14,28), а первичного – 9,66% (95% ДИ: 8,07–11,53), $p=0,05$, а у азиаток – 15,71% (95% ДИ: 13,49–18,23) и 8,24% (95% ДИ: 6,62–10,22), соответственно, $p=0,001$. В то же время частота вторичного бесплодия выше в популяции азиаток в сравнении с таковой среди европеоидов 15,71% (95% ДИ: 13,49–18,23) против 12,23% (95% ДИ: 10,44–14,28), $p=0,02$.

В структуре бесплодия у всех обследуемых женщин независимо от этнической принадлежности доля вторичного бесплодия существенно выше первичного: у европеоидов доля вторичного бесплодия составляет 55,89%, а первичного – 44,13%, $p=0,009$; у женщин азиатской расы – доля вторичного бесплодия – 65,59%, первичного – 34,41%, $p=0,0001$ (рис. 1).

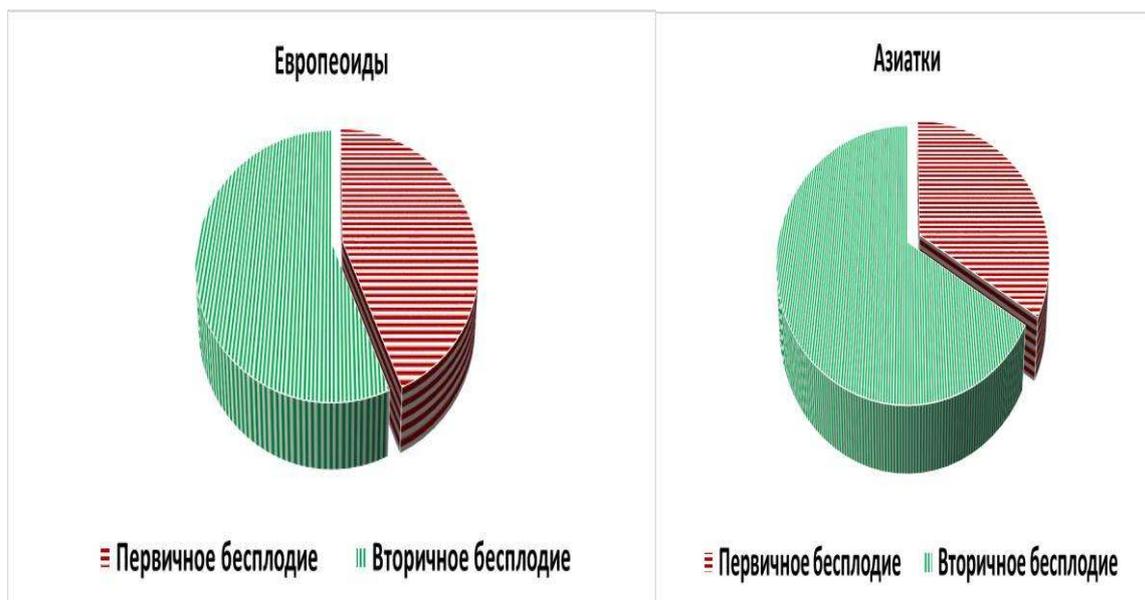


Рис. 1 - Структура бесплодия у женщин различных этнических групп

В городе Улан-Удэ 1495 женщин репродуктивного возраста были рекрутированы методом случайной выборки с использованием генератора случайных чисел из числа прикрепленных к женским консультациям. Средний возраст опрошенных женщин составил $31,9 \pm 6,62$ лет.

Среди обследованных городских женщин было 826 европеоидов, 669 азиаток. Средний возраст составил $31,1 \pm 4,9$ и $32,3 \pm 5,7$, соответственно ($p > 0,05$).

Таблица 8 - Распределение по группам фертильности городских женщин

	Группы фертильности	Всего женщин, n = 1495		Уровень значимости (z-критерий)
		n	%	
1	Первичное бесплодие	80	5,35	p 1-2 = 0,00002 p 1-3 = 0,5 p 1-4 = 0,00002 p 1-5 = 0,00002 p 2-3 = 0,00002 p 2-4 = 0,00002 p 2-5 = 0,00002 p 3-4 = 0,00002 p 3-5 = 0,00002 p 4-5 = 0,00002
2	Вторичное бесплодие	214	14,32	
3	Фертильные	88	5,89	
4	Предполагаемо фертильные	779	52,11	
5	С неизвестной фертильностью	334	22,34	

Таблица 9 - Распределение по группам фертильности в зависимости от этнической принадлежности опрошенных городских женщин

	Группы фертильности	Европеоиды (русские), n = 826		Азиатки (бурятки), n = 669		Величина значения χ^2
		n	%	n	%	
1	Первичное бесплодие	41	4,9	39	5,8	$\chi^2=8,46$
2	Вторичное бесплодие	113	13,7	101	15,1	
3	Фертильные	50	6,0	38	5,7	
4	Предполагаемо фертильные	415	50,3	364	54,4	
5	С неизвестной фертильностью	207	25,1	127	19,0	
	Уровень значимости (z-критерий)		p1-2 = 0,00001 p1-3 = 0,3 p1-4 = 0,00001 p1-5 = 0,00001 p2-3 = 0,00001 p2-4 = 0,00001 p2-5 = 0,00001 p3-4 = 0,00001 p3-5 = 0,00001 p4-5 = 0,00001		p1-2 = 0,00001 p1-3 = 0,9 p1-4 = 0,00001 p1-5 = 0,00001 p2-3 = 0,00001 p2-4 = 0,00001 p2-5 = 0,05 p3-4 = 0,00001 p3-5 = 0,00001 p4-5 = 0,00001	

В популяции городского женского населения репродуктивного возраста частота вторичного бесплодия значительно превышает уровень первичного - 14,32% (95% ДИ: 12,63–16,18) и 5,35% (95% ДИ: 4,31–6,62) ($p < 0,001$), как в европеоидной - 13,7% (95% ДИ: 11,51–16,21) и 4,9% (95% ДИ: 3,67–6,68) ($p < 0,001$), так и в азиатской этногруппах - 15,1% (95% ДИ: 12,58–18,02) против 5,8% (95% ДИ: 4,28–7,89) ($p < 0,001$).

Частота бесплодия в браке при активном выявлении у городского населения в Республике Бурятия составляет 19,67% (95% ДИ: 17,73–21,76) и не имеет существенных отличий среди европеоидов и азиаток – 18,64% (95% ДИ: 16,13–21,45) и 20,93% (95% ДИ: 18,01–24,18) соответственно ($p = 0,3$).

В структуре бесплодия у всех городских женщин независимо от этнической принадлежности доля вторичного бесплодия существенно выше первичного: у европеоидов доля вторичного бесплодия составляет 73,38%, а первичного – 26,62%, $p=0,0001$; у женщин азиатской расы – доля вторичного бесплодия – 72,14%, первичного – 27,86%, $p=0,0001$ (рис. 2).

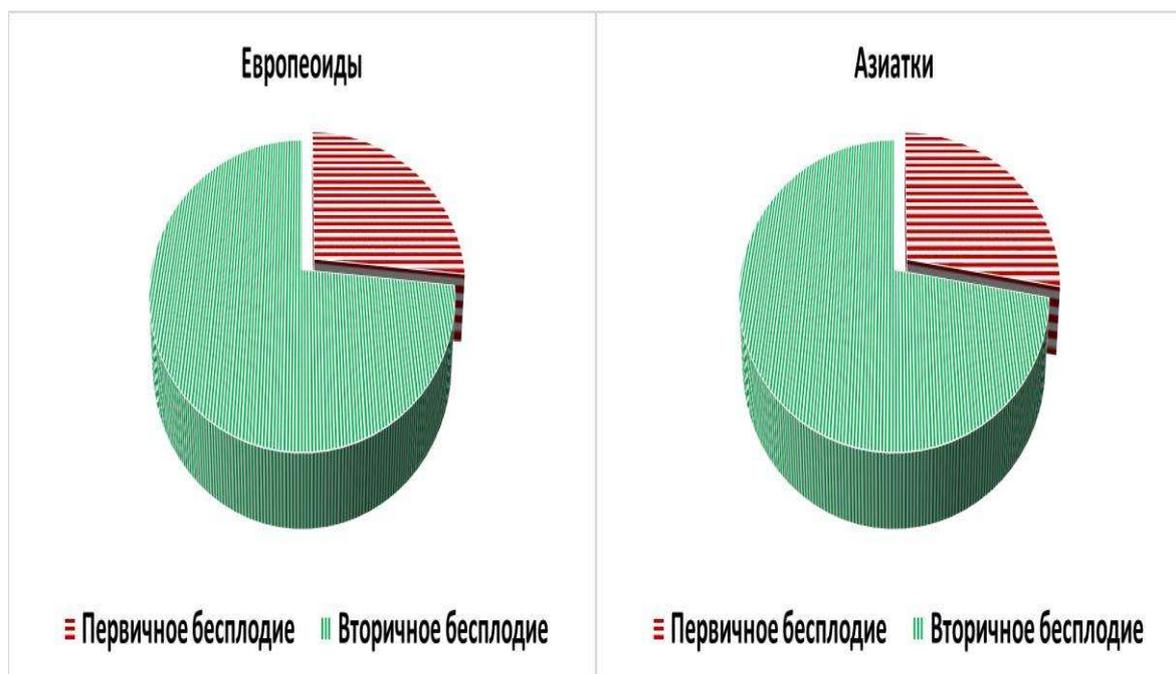


Рис. 2 - Структура бесплодия у городских женщин различных этнических групп

Объектом исследования для определения частоты бесплодия при активном выявлении в сельской местности Республики Бурятия явились 543 женщин репродуктивного возраста, отобранных методом сплошной выборки в сельских поселениях Республики Бурятия (села Хоринск, Турунтаево). Средний возраст опрошенных женщин репродуктивного возраста $33,6 \pm 6,3$ лет.

Среди обследованных сельских женщин было 302 европеоидов и 241 азиатка. Средний возраст составил $30,3 \pm 4,7$ и $34,3 \pm 6,8$, соответственно ($p > 0,05$).

Таблица 10 - Распределение по группам фертильности сельских женщин

	Группы фертильности	Всего женщин, n = 543		Уровень значимости (z-критерий)
		n	%	
1	Первичное бесплодие	104	19,15	p 1-2 = 0,002 p 1-3 = 0,0004 p 1-4 = 0,7 p 1-5 = 0,0002 p 2-3 = 0,1 p 2-4 = 0,0005 p 2-5 = 0,0002 p 3-4 = 0,0001 p 3-5 = 0,0002 p 4-5 = 0,0002
2	Вторичное бесплодие	67	12,34	
3	Фертильные	51	9,39	
4	Предполагаемо фертильные	109	20,07	
5	С неизвестной фертильностью	212	39,04	

Частота бесплодия в браке в целом при активном выявлении у сельского населения в Республике Бурятия составляет 31,49% (95% ДИ: 27,72–35,52) и не имеет существенных отличий среди европеоидов и азиаток – 30,79% (95% ДИ: 25,85–36,22) и 32,36% (95% ДИ: 26,77–38,52), соответственно (p=0,7).

Таблица 11 - Распределение по группам фертильности в зависимости от этнической принадлежности опрошенных сельских женщин

	Группы фертильности	Европеоиды (русские), n = 302		Азиатки (бурятки), n = 241		Уровень значимости (z-критерий)
		n	%	n	%	
1	Первичное бесплодие	68	22,5	36	14,9	p = 0,03
2	Вторичное бесплодие	25	8,3	42	17,4	p = 0,001
3	Фертильные	32	10,6	19	7,9	p = 0,3
4	Предполагаемо фертильные	64	21,2	45	18,8	p = 0,5
5	С неизвестной фертильностью	113	37,4	99	41,0	p = 0,4
	Уровень значимости (z-критерий)		p1-2 = 0,0001 p1-3 = 0,0008 p1-4 = 0,7		p1-2 = 0,5 p1-3 = 0,02 p1-4 = 0,3	

			p1-5 = 0,0006 p2-3 = 0,3 p2-4 = 0,0008 p2-5 = 0,0002 p3-4 = 0,0003 p3-5 = 0,0002 p4-5 = 0,0001		p1-5 = 0,0002 p2-3 = 0,001 p2-4 = 0,8 p2-5 = 0,0002 p3-4 = 0,0004 p3-5 = 0,0002 p4-5 = 0,0002	
--	--	--	--	--	---	--

В популяции сельских женщин первичное бесплодие оставляет 19,15% (95% ДИ: 16,06–22,68), а вторичное – 12,34% (95% ДИ: 9,82–15,39) ($p=0,002$). У сельских женщин азиатской расы частоты первичного и вторичного бесплодия при активном выявлении существенно не различаются - 14,9% (95% ДИ: 10,96–20,02) и 17,4% (95% ДИ: 13,13–22,74), соответственно ($p=0,5$), тогда как в популяции сельских женщин европеоидной расы значимо выше частота первичного бесплодия в сравнении со вторичным 22,5% (95% ДИ: 18,16–27,57) и 8,3% (95% ДИ: 5,63–11,98) ($p<0,001$).

В структуре бесплодия сельских женщин у европеоидов доля первичного бесплодия существенно выше вторичного: 73,12% против 26,88%, $p=0,0001$. У женщин азиатской расы доли первичного и вторичного бесплодия значимо не отличались (53,85% и 46,15%, соответственно), $p=0,3$ (рис. 3).

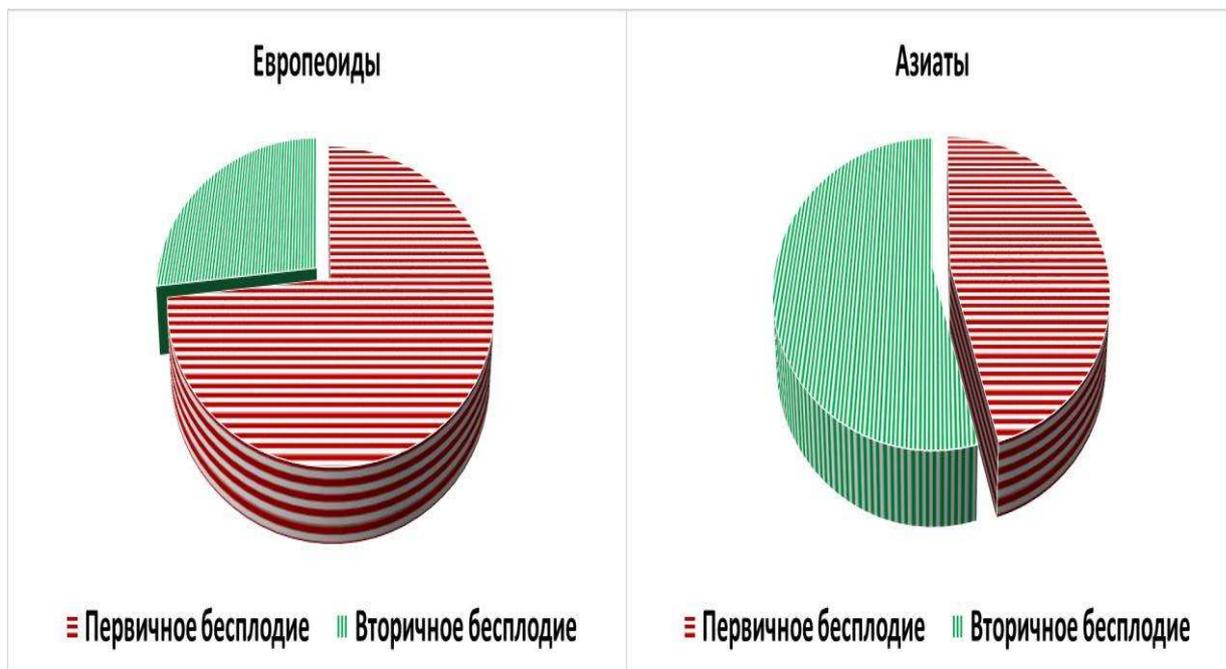


Рис. 3 - Структура бесплодия у сельских женщин различных этнических групп

Таким образом, уровень бесплодия в сельской популяции Республики Бурятия выше, чем в городской - 31,49% и 19,67% ($p < 0,001$), со значимо более высоким уровнем первичного бесплодия у сельских женщин в сравнении с городскими - 19,15% и 5,35% ($p < 0,001$) (рис. 4).

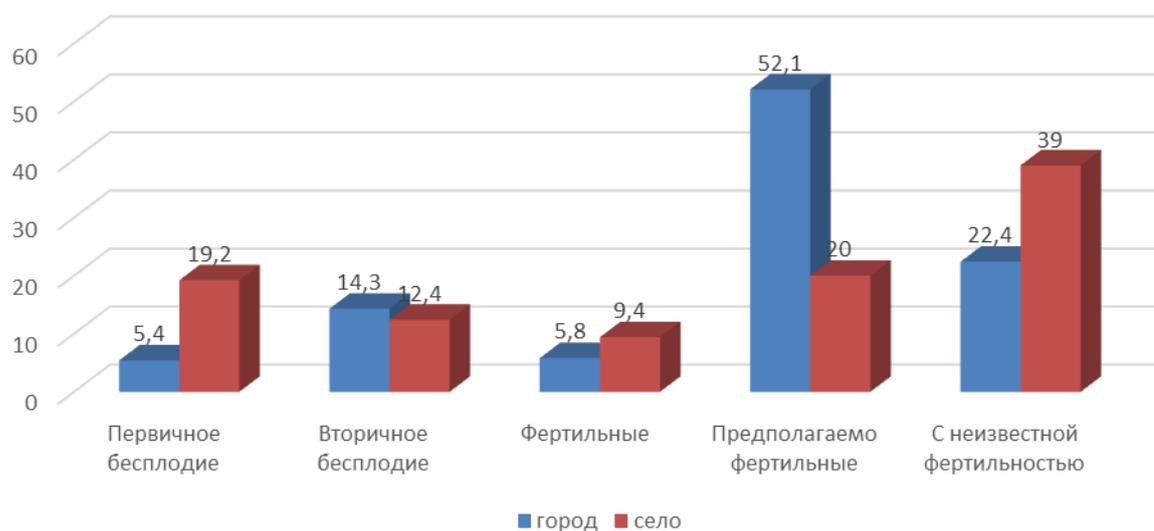


Рис. 4 - Сравнительная характеристика распределения по группам фертильности городских и сельских женщин

3.2 Результаты операционного исследования по оптимизации диагностики бесплодия в браке на амбулаторно-поликлиническом этапе

Перед началом операционного исследования по оптимизации диагностики бесплодия в браке на амбулаторно-поликлиническом этапе нами была дана оценка заболеваемости и распространенности (общей заболеваемости) бесплодия в Республике Бурятия.

С этой целью был проведен анализ статистических данных, представленных на официальном сайте Министерства Здравоохранения РФ (<https://www.rosminzdrav.ru/>) за 2009-2012 г.г.

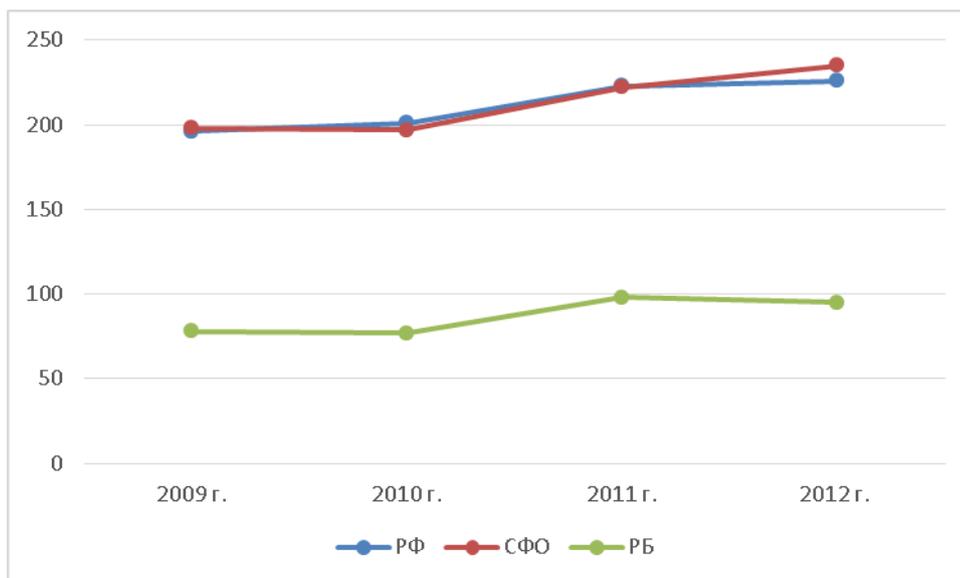


Рис. 5 - Заболеваемость женским бесплодием у женщин репродуктивного возраста (на 100 000 взрослого населения) в Российской Федерации, Сибирском федеральном округе и Республике Бурятия в 2009-2012 г.г. по данным МЗ РФ

Как представлено на рисунке 5, за период с 2009 по 2012 г.г. заболеваемость женским бесплодием у женщин репродуктивного возраста в Республике Бурятия значительно ниже, чем в Российской Федерации и Сибирском федеральном округе. При этом в СФО и в Российской Федерации в целом отмечается рост обращаемости пациенток в лечебные учреждения с проблемами бесплодия.

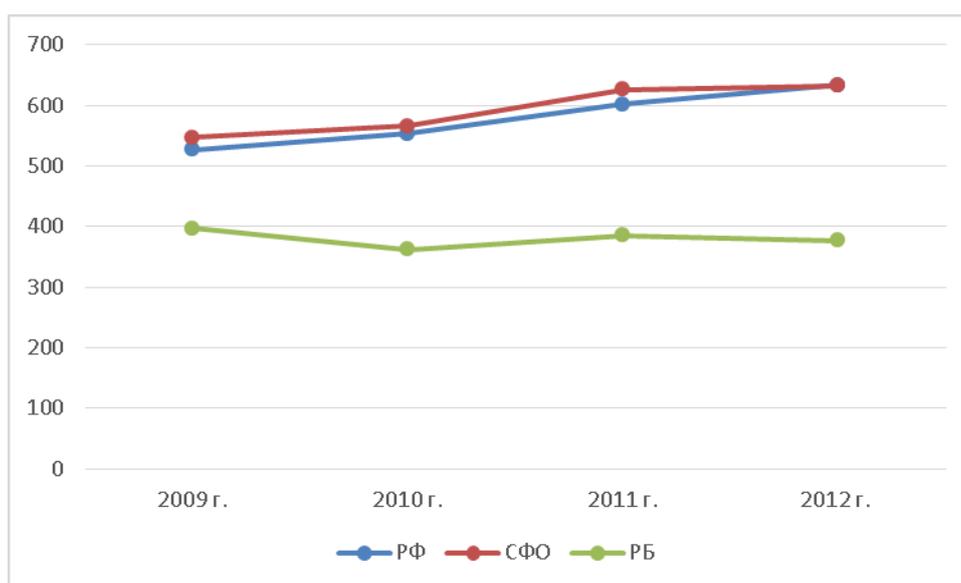


Рис. 6 - Распространенность женского бесплодия у женщин репродуктивного возраста (на 100 000 взрослого населения) в Российской Федерации, Сибирском федеральном округе и Республике Бурятия в 2009-2012 г.г. по данным МЗ РФ

Распространенность женского бесплодия в Республике Бурятия также остается на значительно более низком уровне, чем в РФ и СФО (рис. 6). При этом стоит отметить, что за период 2009-2012 г.г. в СФО и в России в целом, в отличие от Республики Бурятия, общая заболеваемость женским бесплодием значительно выросла. Можно полагать, что российские женщины в целом стали более заинтересованными в наступлении беременности, чаще обращаются в лечебные учреждения с проблемами бесплодия; улучшается диагностика и лечение бесплодия в целом.

Для проведения операционного исследования эффективности метода ранней диагностики бесплодия были выбраны две крупные женские консультации, сопоставимые по численности обслуживаемых женщин репродуктивного возраста: женская консультация № 6 г. Улан-Удэ (опытный объект) и женская консультация № 2 г. Улан-Удэ (контрольный объект).

На опытном объекте, в отличие от контрольного, в течение 2014 года у всех женщин репродуктивного возраста, обращавшихся по любому поводу в женскую консультацию, проводилась маркировка амбулаторных карт с указанием принадлежности пациентки к одной из групп фертильности (Филлипов О.С., 1999):

- фертильные (женщины, имевшие беременность в течение текущего года или продолжающие сохранять беременность в данное время),
- предпологаемо фертильные (женщины, имевшие в анамнезе беременность более 1 года назад),

- первично бесплодные (женщины, в анамнезе которых не было беременности, несмотря на регулярные половые контакты в течение года при условии отсутствия использования методов контрацепции),

- вторично бесплодные (бесплодные женщины с наличием беременности в анамнезе),

- с неизвестной фертильностью (женщины с отсутствием беременности в анамнезе вследствие использования методов контрацепции, и/или при условии нерегулярных половых контактов).

В исследование вошли 772 женщины репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет), (средний возраст опрошенных женщин репродуктивного возраста $31,9 \pm 6,62$ лет), обратившихся по любым причинам в женскую консультацию № 6 г. Улан-Удэ (опытный объект). в течение 2014 года. Также был проведен анализ 677 амбулаторных карт пациенток репродуктивного возраста, обратившихся в течение 2014 г. по любым причинам в женскую консультацию № 2 г. Улан-Удэ (контрольный объект). В обеих женских консультациях учитывались показатели бесплодия, впервые выявленного в течение 2014 года, и проводилась оценка их динамики в сравнении с 2013 годом.

Характеристика объектов и результаты проведенной интервенции представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Динамика показателя заболеваемости бесплодием (на 100 000 населения) в результате использования разработанной методики

	Опытный объект	Контрольный объект	Значимость различий, p Yates corrected Chi-square
Численность обслуживаемого населения (женщины репродуктивного возраста)	24466	18721	
Бесплодие (всего)			
Заболеваемость n (% ₀₀₀), 2013 г.	123 (503)	95 (507)	

Заболеваемость п (‰), 2014 г.	158 (645)	104 (555)	
Δ 2013-2014	35 (142)	9 (48)	0,0036
Бесплодие первичное			
Заболеваемость п (‰), 2013 г.	62 (253)	30 (161)	
Заболеваемость п (‰), 2014 г.	62 (253)	33 (176)	
Δ 2013-2014	0 (0)	3 (15)	0,0001
Бесплодие вторичное			
Заболеваемость п (‰), 2013 г.	61 (249)	65 (347)	
Заболеваемость п (‰), 2014 г.	96 (392)	71 (379)	
Δ 2013-2014	35 (143)	6 (32)	0,0004

Как представлено в таблице 12, на опытном объекте, в отличие от контрольного, существенно увеличился уровень впервые выявленного бесплодия: маркировка амбулаторных карт с указанием принадлежности пациентки к одной из групп фертильности позволило в течение года существенно увеличить уровень впервые установленного бесплодия - на 35 ‰ (со 123 ‰ в 2013 году до 158‰ в 2014 году), при росте заболеваемости в контрольном районе только на 9‰ (р=0,0036 в сравнении с контролем). Эффективность использованного метода определялась ростом уровня вторичного бесплодия на 35 ‰ (с 61‰ в 2013 до 96 ‰ в 2014) (р=0,0004 в сравнении с динамикой показателя в контрольном районе). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности внедренного метода ранней диагностики бесплодия на амбулаторно-поликлиническом этапе.

При анализе данных официальной статистики, опубликованных МЗ РФ по итогам 2014 года в РБ, впервые за последние 5 лет было зарегистрировано увеличение как заболеваемости, так и распространенности женского бесплодия (рис. 7 и 8).

Таким образом, для оптимизации диагностики бесплодия на амбулаторно-поликлиническом этапе можно рекомендовать маркировку амбулаторных карт с указанием принадлежности пациентки к одной из групп фертильности

(фертильные, предполагаемо фертильные, первично бесплодные, вторично бесплодные, с неизвестной фертильностью).

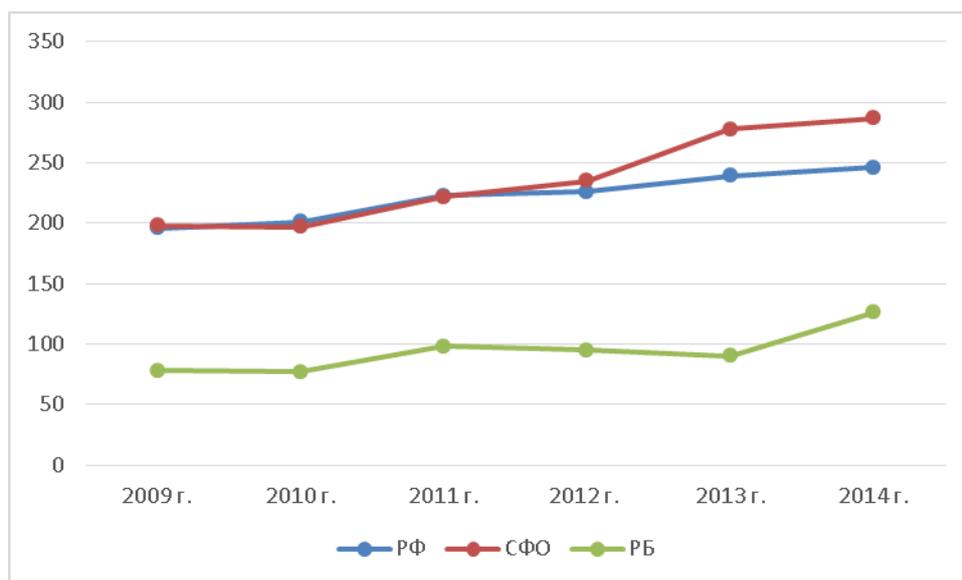


Рис. 7 - Заболеваемость женским бесплодием у женщин репродуктивного возраста (на 100 000 взрослого населения) в Российской Федерации, Сибирском федеральном округе и Республике Бурятия в 2009-2014 гг. по данным МЗ РФ

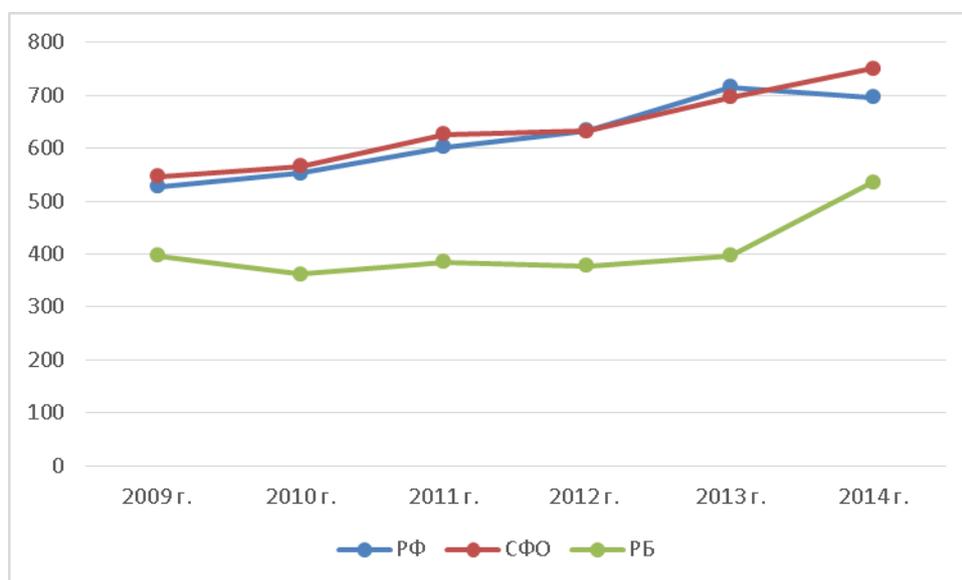


Рис. 8 - Распространенность женского бесплодия у женщин репродуктивного возраста (на 100 000 взрослого населения) в Российской Федерации, Сибирском федеральном округе и Республике Бурятия в 2009-2014 гг. по данным МЗ РФ

Глава 4

Структура причин женского бесплодия и ее особенности у пациенток европеоидной и азиатской рас

4.1 Структура причин женского бесплодия на основе ретроспективного анализа данных обращаемости

Для выявления структуры причин женского бесплодия в Республике Бурятия по данным обращаемости был проведен ретроспективный анализ 253 амбулаторных карт женщин, страдающих бесплодием в браке и состоящих на диспансерном учете в Центре планирования семьи и репродукции человека ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр» за 2013-2014 года.

В Центре планирования семьи и репродукции человека ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр» (зав. ЦПСИРЧ ГБУЗ РПЦ к.м.н. Даржаев З.Ю.) прием ведут гинекологи-эндокринологи, уролог-андролог, имеются специализированные кабинеты по проблемам бесплодного брака и невынашивания беременности. Так как ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр» имеет статус учреждения здравоохранения республиканского значения, то в Центр планирования семьи и репродукции человека обращаются все жители Республики Бурятия, в том числе женщины, проживающие как в городе Улан-Удэ, так и в сельских районах.

Таблица 13 - Структура причин бесплодия у женщин, находящихся на диспансерном учете в ЦПСИРЧ ГБУЗ РПЦ

	Шифры по МКБ	Факторы бесплодия	n = 253	%	Уровень значимости (z-критерий)
1	N 97.1	ТПБ	183	72,3	p 1-2 = 0,00001
2	N 97.0	Ановуляция, в т. ч.:	113	44,6	p 1-7 = 0,00001
3	E 28.2	СПКЯ	72	28,4	p 1-8 = 0,00001
4	E 22.1	Гиперпролактинемия	71	28,0	p 1-10 = 0,00001
5	E 28.3	Гипогонадизм	0	0	p 7-8 = 0,0002
6	E 25.0	ВДКН	0	0	p 7-10 = 0,2

7	N 97.4	Мужской фактор	35	13,8	p 8-10 = 0,00002
8	N 97.2	Маточная форма	69	27,2	
9	N 97.8	Другие формы:	26	10,6	
10	N 80.0	НГЭ	26	10,6	

При анализе причин бесплодия у женщин, состоящих на диспансерном учете в Центре планирования семьи и репродукции человека ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр» (г. Улан-Удэ), выявлено, что на первом месте по частоте стоит трубно-перитонеальный фактор - 72,3% (95% ДИ: 66,51–77,49), на втором месте – бесплодие, связанное с нарушением овуляции - 44,6% (95% ДИ: 38,66–50,82), на третьем месте – маточный фактор бесплодия - 27,2% (95% ДИ: 22,14–33,08). Далее следуют мужской фактор - 13,8% (95% ДИ: 10,08–18,67) и выявленный наружный генитальный эндометриоз - 10,6% (95% ДИ: 7,06–14,68).

Высокая частота трубно-перитонеального бесплодия соответствует структуре бесплодия по данным мировой и российской статистики. Кроме того, определенные особенности в структуре выявленного бесплодия у женщин, состоящих на диспансерном учете в ГБУЗ РПЦ, объясняется тем, что чаще всего в отдел охраны репродуктивного здоровья РПЦ обращаются женщины после оперативных вмешательств на маточных трубах (после внематочных беременностей, гидросальпингсах и т.д.) для подготовки их к лечению методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Невысокий процент выявленного мужского бесплодия можно объяснить тем, что он учитывался только в сочетании с выявленными женскими формами бесплодия. Относительно здоровые женщины с изолированным мужским бесплодием на диспансерный учет в Центр планирования семьи и репродукции человека не брались. Миома матки была диагностирована у 69 женщин с бесплодием, что составило 27,2% от всех обследуемых.

Так же следует отметить, что при уточнении эндокринного бесплодия у женщин, состоящих на диспансерном учете в Республиканском перинатальном центре, достаточно часто выявлялись СПКЯ и синдром гиперпролактине-

мии (28,4% (95% ДИ: 23,24–43,32) и 28,0% (95% ДИ: 22,88–33,91), соответственно).

Больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников и гипогонадотропными состояниями различной этиологии среди диспансерных женщин по бесплодию выявлено не было. Это объясняется тем, что при выявлении данной патологии такие больные ставились на учет к гинекологу-эндокринологу для дальнейшего лечения и диспансерного наблюдения.

Из всех женщин, состоящих на диспансерном учете по бесплодию в Республиканском перинатальном центре, у 62 пациенток было выявлено первичное бесплодие - 24,5% (95% ДИ: 19,61–30,17) и 191 больной диагностировалось вторичное бесплодие - 75,5% (95% ДИ: 69,83–80,41). Средний возраст у женщин с первичным бесплодием составил $32,1 \pm 3,7$ лет при длительности бесплодия - $6,3 \pm 2,6$ лет. У женщин с вторичным бесплодием средний возраст составил $33,5 \pm 3,8$ лет, длительность бесплодия - $6,7 \pm 3,1$ лет. Значимых различий по возрасту и длительности бесплодия у больных с первичным и вторичным бесплодием выявлено не было ($p > 0,05$). У диспансерных женщин с вторичным бесплодием среднее количество беременностей составило $1,6 \pm 0,7$, а количество родов $0,3 \pm 0,3$. Это объясняется тем, что у подавляющего большинства женщин данной категории в анамнезе отмечались прерванные беременности, в том числе аборт, самопроизвольные выкидыши и внематочные беременности.

Таблица 14 - Характеристика различных форм бесплодия у женщин, находящихся на диспансерном учете в ЦПСиРЧ ГБУЗ РПЦ

	Шифры по МКБ	Факторы бесплодия	Первичное бесплодие		Вторичное бесплодие		Уровень значимости (z-критерий)
			n = 62	%	n = 191	%	
1	N 97.1	ТПБ	28	45,1	155	81,1	p = 0,00001
2	N 97.0	Ановуляция, в т.ч. .:	41	66,1	72	37,7	p = 0,00009
3	E 28.2	СПКЯ	32	51,6	40	20,9	p = 0,00001
4	E 22.1	Гиперпролактинемия	24	38,7	47	24,6	p = 0,03

5	N 97.4	Мужской фактор	9	14,5	26	13,6	p = 0,8
6	N 97.2	Маточная форма	12	19,3	57	29,3	p = 0,1
7	N 97.8	Другие формы:	9	14,5	17	8,9	p = 0,2
8	N 80.0	НГЭ	9	14,5	17	8,9	p = 0,2

Наиболее часто встречающаяся форма бесплодия у женщин, находящихся на диспансерном учете в ЦПСиРЧ ГБУЗ РПЦ, это трубно-перитонеальное бесплодие, которое было выявлено у 183 пациенток. Средний возраст у данной категории женщин составил $33,3 \pm 3,8$ лет при длительности бесплодия - $6,8 \pm 3,4$ лет. При первичном бесплодии трубно-перитонеальный фактор был выявлен у 28 женщин, что составил 45,1% (95% ДИ: 33,42–57,47) от всех форм первичного бесплодия. Средний возраст составил $32,0 \pm 3,9$ лет, длительность бесплодия - $6,5 \pm 3,6$ лет. При вторичном бесплодии ТПБ был выявлен у 155 пациенток, что составил 81,1% (95% ДИ: 74,98–86,11) от всех форм вторичного бесплодия. Средний возраст составил $33,6 \pm 3,8$ лет при длительности бесплодия - $6,9 \pm 3,3$ лет. Количество беременностей в анамнезе у женщин с вторичным бесплодием составило $1,6 \pm 0,7$, количество родов – $0,3 \pm 0,3$. Значимых различий между возрастом и длительностью бесплодия у женщин с первичным и вторичным бесплодием не выявлено ($p > 0,05$). Частота выявленного трубно-перитонеального фактора у женщин с вторичным бесплодием значимо выше, чем у больных с первичным бесплодием ($p < 0,05$), что является логичным, так как чаще всего трубно-перитонеальное бесплодие формируется после прерванных в анамнезе беременностей.

На втором месте по частоте форм бесплодия у диспансерных женщин стоит бесплодие, связанное с нарушением овуляции, которое выявлено у 113 больных. Средний возраст у них составил $32,3 \pm 3,8$ лет при длительности бесплодия - $6,6 \pm 3,1$ лет. При первичном бесплодии ановуляторное бесплодие было обнаружено у 41 женщины, что составило 66,1% (95% ДИ: 53,68–76,69) от всех форм первичного бесплодия. Средний возраст составил $32,3 \pm 3,6$ лет, длительность бесплодия - $6,5 \pm 2,5$ лет. При вторичном бесплодии ановуляторное

бесплодие было выявлено у 72 женщин, что составило 37,7% (95% ДИ: 31,13–44,75) от всех форм вторичного бесплодия. Средний возраст составил $33,5 \pm 3,7$ лет, длительность бесплодия составила $6,8 \pm 3,3$ лет. Количество беременностей в анамнезе у женщин с ановуляторным бесплодием составило $1,5 \pm 0,7$, количество родов – $0,4 \pm 0,4$. Значимых различий между возрастом и длительностью бесплодия у женщин с первичным и вторичным бесплодием не выявлено ($p > 0,05$). Частота ановуляторного бесплодия у женщин с первичным бесплодием значимо выше, чем у больных с вторичным бесплодием ($p < 0,05$). Это можно объяснить тем, что при нарушении овуляции женщины чаще всего страдают бесплодием с раннего репродуктивного возраста.

Как отмечалось ранее, при уточнении эндокринного бесплодия у женщин, состоящих на диспансерном учете в Республиканском перинатальном центре, достаточно часто выявлялись заболевания, такие как СПКЯ и синдром гиперпролактинемии.

Синдром поликистозных яичников диагностировали среди диспансерных женщин у 72 человек, что составило 28,4% (95% ДИ: 21,75–35,19) случаев из всей наблюдаемой группы. Средний возраст составил $32,8 \pm 3,6$ лет, длительность бесплодия – $6,8 \pm 2,8$ лет. При первичном бесплодии поликистоз яичников был выявлен у 32 женщин, что составило 51,6% (95% ДИ: 39,45–63,59) от всех форм первичного бесплодия. Средний возраст составил $32,2 \pm 3,9$ лет, длительность бесплодия – $6,7 \pm 2,5$ лет. При вторичном бесплодии СПКЯ диагностировали у 40 женщин, что составило 20,9% (95% ДИ: 15,75–27,29) от всех форм вторичного бесплодия. Средний возраст составил $33,2 \pm 3,7$ лет, длительность бесплодия составила $7,1 \pm 3,1$ лет. Количество беременностей в анамнезе у больных с СПКЯ при вторичном бесплодии составило $1,4 \pm 0,7$, количество родов – $0,4 \pm 0,4$. Значимых различий между возрастом и длительностью бесплодия у женщин с первичным и вторичным бесплодием выявлено не было ($p > 0,05$). Частота выявленного СПКЯ, так же как и частота ановуляторного

бесплодия в целом, у женщин с первичным бесплодием значимо выше, чем у больных с вторичным бесплодием ($p < 0,05$).

Синдром гиперпролактинемии был диагностирован среди диспансерных женщин у 71 больной, что составило 28,0% (95% ДИ: 21,71 – 36,23) случаев из всех обследованных пациенток. Средний возраст составил $33,2 \pm 3,6$ лет, длительность бесплодия - $6,7 \pm 2,9$ лет. При первичном бесплодии синдром гиперпролактинемии был выявлен у 24 женщин, что составило 38,7% (95% ДИ: 27,57–51,17) от всех форм первичного бесплодия. Средний возраст составил $32,2 \pm 3,9$ лет при длительности бесплодия - $6,7 \pm 2,5$ лет. При вторичном бесплодии гиперпролактинемии диагностировали у 47 женщин, что составило 24,6% (95% ДИ: 19,02–31,21) от всех форм вторичного бесплодия. Средний возраст составил $33,8 \pm 3,9$ лет, длительность бесплодия – $6,9 \pm 3,5$ лет. Количество беременностей в анамнезе у больных с синдромом гиперпролактинемии при вторичном бесплодии составило $1,5 \pm 0,7$, количество родов – $0,5 \pm 0,5$. Значимых различий между возрастом и длительностью бесплодия у женщин с первичным и вторичным бесплодием выявлено не было ($p > 0,05$). Частота гиперпролактинемии, выявленной у диспансерных больных, так же как и частота ановуляторного бесплодия в целом, у женщин с первичным бесплодием значимо выше, чем у больных с вторичным бесплодием ($p < 0,05$).

На третьем месте по частоте форм бесплодия у диспансерных женщин стоит маточный фактор бесплодия, который выявлен у 69 больных. Средний возраст у них составил $34,3 \pm 4,2$ лет при длительности бесплодия – $7,2 \pm 3,1$ лет. При первичном бесплодии маточный фактор бесплодия был обнаружен у 12 женщин, что составило 19,3% (95% ДИ: 11,07–26,23) от всех форм первичного бесплодия. Средний возраст составил $34,0 \pm 4,4$ лет, длительность бесплодия – $7,4 \pm 2,5$ лет. При вторичном бесплодии маточный фактор бесплодия был выявлен у 57 женщин, что составило 29,3% (95% ДИ: 21,12–37,51) от всех форм вторичного бесплодия. Средний возраст составил $34,4 \pm 4,1$ лет, длительность бесплодия составила $7,1 \pm 3,4$ лет. Количество беременностей в анамнезе у

женщин с маточным фактором бесплодия составило $1,7 \pm 0,8$, количество родов – $0,6 \pm 0,5$. Значимых различий между возрастом и длительностью бесплодия у женщин с первичным и вторичным бесплодием не выявлено ($p > 0,05$). Частота маточного фактора бесплодия у женщин с первичным и вторичным бесплодием значимо не отличалась ($p > 0,05$).

Мужской фактор бесплодия был выявлен у 35 женщин, состоящих на диспансерном учете в Республиканском перинатальном центре, что составило 13,8% (95% ДИ: 8,24–21,27) от всей группы обследуемых больных. Такой невысокий процент мужского бесплодия объясняется тем, что он учитывался только в сочетании с выявленными женскими формами бесплодия. Относительно здоровые женщины с изолированным мужским бесплодием на диспансерный учет в Центр планирования семьи и репродукции человека не брались. Средний возраст женщин с мужским фактором бесплодия составил $33,8 \pm 4,1$ лет при длительности бесплодия – $6,9 \pm 3,8$ лет. При первичном бесплодии мужской фактор бесплодия был обнаружен у 9 женщин, что составило 14,5% (95% ДИ: 6,87–21,19) от всех форм первичного бесплодия. Средний возраст составил $32,7 \pm 4,2$ лет при длительности бесплодия – $7,1 \pm 3,7$ лет. При вторичном бесплодии мужской фактор бесплодия был выявлен у 26 женщин, что составило 13,6% (95% ДИ: 6,02–23,21) от всех форм вторичного бесплодия. Средний возраст составил $34,1 \pm 3,8$ лет, длительность бесплодия составила $6,9 \pm 2,9$ лет. Количество беременностей в анамнезе у женщин с мужским фактором бесплодия составило $1,5 \pm 0,9$, количество родов – $0,5 \pm 0,5$. Значимых различий между возрастом и длительностью бесплодия у женщин с первичным и вторичным бесплодием не выявлено ($p > 0,05$). Частота мужского фактора бесплодия у женщин с первичным и вторичным бесплодием значимо не отличалась ($p > 0,05$).

Под «другими формами женского бесплодия» у женщин, состоящих на учете в Центре планирования семьи, мы подразумевали прежде всего наружный генитальный эндометриоз. Этот диагноз был выставлен 26 диспансерным

больным, что составил 10,6% (95% ДИ: 4,43–16,29) от всей исследуемой группы. Средний возраст женщин с наружным генитальным эндометриозом составил $33,2 \pm 3,1$ лет при длительности бесплодия – $5,1 \pm 2,2$ лет. При первичном бесплодии НГЭ был обнаружен у 9 женщин, что составило 14,5% (95% ДИ: 8,52–21,22) от всех форм первичного бесплодия. Средний возраст составил $31,5 \pm 2,1$ лет при длительности бесплодия – $5,1 \pm 2,1$ лет. При вторичном бесплодии наружный генитальный эндометриоз был выявлен у 17 женщин, что составило 8,9% от всех форм вторичного бесплодия. Средний возраст составил $34,7 \pm 3,1$ лет, длительность бесплодия составила $5,1 \pm 2,4$ лет. Количество беременностей в анамнезе у женщин с НГЭ составило $1,5 \pm 0,6$, количество родов – $0,6 \pm 0,6$. Значимых различий между возрастом и длительностью бесплодия у женщин с первичным и вторичным бесплодием не выявлено ($p > 0,05$). Частота наружного генитального эндометриоза у женщин с первичным и вторичным бесплодием значимо не отличалась ($p > 0,05$).

По данным обращаемости преобладало вторичное бесплодие 75,5% (95% ДИ: 68,83–82,29), первичное бесплодие установлено у 24,4% больных (95% ДИ: 18,43–31,26), $p = 0,001$. В структуре причин женского бесплодия по данным обращаемости на первом месте по частоте стоит трубно-перитонеальный фактор (72,3%), на втором месте – бесплодие, связанное с нарушением овуляции (44,6%), среди причин которого наиболее значимыми являются СПКЯ (28,4%) и гиперпролактинемия (28%). На третьем месте по частоте выявления находится маточный фактор бесплодия (27,2%). Далее следуют мужской фактор (13,8%) и наружный генитальный эндометриоз (10,6%).

Среди причин бесплодия по данным обращаемости нарушения овуляции, в том числе – СПКЯ и гиперпролактинемия, чаще выявлялись при первичном бесплодии (66,1%, 51,6%, 38,7% против 37,7%, 20,9% и 24,6%, соответственно, все $p < 0,001$), а трубно-перитонеальная форма – при вторичном бесплодии (81,1% против 45,1%, $p < 0,001$).

Таблица 15 - Структура причин бесплодия у женщин, находившихся на диспансерном учете в ЦПСиРЧ ГБУЗ РПЦ, в зависимости от проживания

	Шифры по МКБ	Факторы бесплодия	Городские женщины		Сельские женщины		Уровень значимости (z-критерий)
			n = 189	%	n = 64	%	
1	N 97.1	ТПБ	130	68,8	53	82,8	p = 0,03
2	N 97.0	Ановуляция, в т. ч.:	93	49,2	20	31,2	p = 0,01
3	E 28.2	СПКЯ	60	31,7	12	18,7	p = 0,04
4	E 22.1	Гиперпролактинемия	61	32,2	10	15,6	p = 0,01
5	N 97.4	Мужской фактор	26	13,7	9	14,1	p = 0,8
6	N 97.2	Маточная форма	53	28,1	16	23,4	p = 0,6
7	N 97.8	Другие формы:	20	11,1	6	9,4	p = 0,9
8	N 80.0	НГЭ	20	11,1	6	9,4	p = 0,9

При анализе причин бесплодия у женщин, находившихся на диспансерном учете в ЦПСиРЧ ГБУЗ РПЦ, в зависимости от проживания были выявлены некоторые особенности. Так частота трубно-перитонеального бесплодия была значима выше у женщин из сельской местности - 82,8% (95% ДИ: 71,61–90,31) по сравнению с городскими жительницами - 68,8% (95% ДИ: 61,85–74,97) ($p < 0,05$). Ановуляторное бесплодие (49,2% (95% ДИ: 63,25–78,61) и 31,2% (95% ДИ: 21,18 – 43,44)), в том числе синдром поликистозных яичников (31,7% (95% ДИ: 37,82–54,71) и 18,7% (95% ДИ: 10,91–30,13)) и синдром гиперпролактинемии (32,2% (95% ДИ: 26,01–39,25) и 15,6% (95% ДИ: 8,52–26,63)), наоборот, значимо чаще были диагностированы у городских жительниц по сравнению с сельчанками ($p < 0,05$). Между частотой мужского фактора бесплодия, маточного фактора бесплодия и наружного генитального эндометриоза значимой разницы у городских и сельских диспансерных женщин выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 16 - Структура причин бесплодия у женщин, находившихся на диспансерном учете в ЦПСиРЧ ГБУЗ РПЦ, в зависимости от этнической принадлежности

	Шифры по МКБ	Факторы бесплодия	Европеоиды (русские)		Азиатки (бурятки)		Уровень значимости (z-критерий)
			n=145	%	n=108	%	
1	N 97.1	ТПБ	108	74,5	75	69,4	p = 0,3
2	N 97.0	Ановуляция, в т. ч.:	51	35,2	62	57,4	p = 0,0004
3	E 28.2	СПКЯ	48	33,1	24	22,2	p = 0,05
4	E 22.1	Гиперпролактинемия	25	17,2	46	42,6	p = 0,0001
5	N 97.4	Мужской фактор	20	13,8	15	13,9	p = 0,9
6	N 97.2	Маточная форма	25	17,2	44	40,7	p = 0,0003
7	N 97.8	Другие формы:	9	6,2	17	15,7	p = 0,01
8	N 80.0	НГЭ	9	6,9	17	15,7	p = 0,01

При анализе причин бесплодия у женщин, находившихся на диспансерном учете в Республиканском перинатальном центре, в зависимости от этнической принадлежности так же были выявлены определенные различия. Так ановуляторное бесплодие, и, в первую очередь, бесплодие, связанное с гиперпролактинемией, было значимо выше у азиаток (57,4% (95% ДИ: 47,987–66,32) и 42,6% (95% ДИ: 33,68–52,02), соответственно) по сравнению с европеоидами (35,2% (95% ДИ: 27,87–43,25) и 17,2% (95% ДИ: 11,91–24,27), соответственно) ($p < 0,05$). При этом отмечался высокий уровень выявления поликистоза яичников у больных европейской национальности - 33,1% (95% ДИ: 25,95–41,12), чем у азиаток - 22,2% (95% ДИ: 15,36–31,01) ($p = 0,05$). Маточная форма бесплодия и наружный генитальный эндометриоз значимо чаще выявлялись у азиаток (40,7% (95% ДИ: 31,94–50,18) и 15,7% (95% ДИ: 9,97–23,87), соответственно), чем у европеоидов (17,2% (95% ДИ: 11,91–24,27) и 6,2% (95% ДИ: 3,15–11,53), соответственно) ($p < 0,05$). Миома матки так же значимо чаще диагностировалась у азиаток, чем у женщин европеоидной расы (17,2% (95% ДИ: 11,91–24,27) и 6,2% (95% ДИ: 3,15–11,53), соответственно) ($p < 0,05$). Значимой разницы между частотой диагностики трубно-перитонеального и

мужского факторов бесплодия между европеоидками и азиатками выявлено не было ($p > 0,05$).

4.2 Результаты проспективного исследования структуры причин женского бесплодия

В проспективное исследование были включены 738 женщин (631 женщина европеоидной расы, 107 азиаток) из бесплодных супружеских пар, у которых было проведено углубленное клиническое обследование и установлена структура основных факторов эндокринного бесплодия. Контрольную группу составили 56 фертильных женщин без эндокринной патологии (33 европеоидов, 23 азиатки).

Таблица 17 - Характеристика пациенток в целом

Критерии	Все бесплодные, n = 738	Группа контроля, n = 56	Уровень значимости
Социо-демографические данные			
Возраст, лет, mean±SD	29,3±5,1	27,8±7,3	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p = 0,038 <i>f-критерий:</i> p = 0,00005
Образование:			<i>критерий хи-квадрат:</i>
среднее	24/319 (7,5%)	6/48 (12,5%)	p = 0,02:
средне-специальн.	91/319 (28,5%)	2/48 (18,8%)	p = 0,2
незаконч. высшее	27/319 (8,5%)	10/48 (20,8%)	p = 0,2
высшее	177/319 (55,5%)	23/48 (47,9%)	p = 0,008 p = 0,32
Семейный статус:			<i>критерий хи-квадрат:</i>
замужем	184/272 (67,7%)	27/48 (56,2%)	p = 0,01:
гражданский брак	86/272 (31,6%)	18/48 (37,5%)	p = 0,1
незамужем	2/272 (0,7%)	3/48 (6,3%)	p = 0,4 p = 0,003
Социальный статус:			<i>критерий хи-квадрат:</i>
студентка	9/313 (2,9%)	9/48 (18,7%)	p = 0,0001:
служащая	205/313 (65,5%)	20/48 (41,7%)	p = 0,0001
предприниматель	8/313 (2,6%)	2/48 (4,2%)	p = 0,002
руководитель	4/313 (1,3%)	2/48 (4,2%)	p = 0,5 p = 0,1

рабочая	50/313 (15,9%)	5/48 (10,4%)	p = 0,3
домохозяйка	26/313 (8,3%)	5/48 (10,4%)	p = 0,6
безработная	11/313 (3,5%)	5/48 (10,4%)	p = 0,03
Доход, руб., mean±SD	24778,3±13290,9	24704,5±13292,1	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p = 0,8 <i>f-критерий:</i> p = 0,9
Менструальная функция и репродуктивный анамнез			
Возраст менархе, лет, mean±SD	13,1±1,3	13,2±1,3	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p = 0,6 <i>f-критерий:</i> p = 0,8
Беременности, mean±SD	0,8±1,1	2,8±1,7	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p = 0,0001 <i>f-критерий:</i> p = 0,0001
Минимальная продолжительность м/цикла, дней, mean±SD	27,6±3,5	26,6±2,4	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p = 0,003 <i>f-критерий:</i> p = 0,0007
Максимальная продолжительность м/цикла, дней, mean±SD	49,9±52,7	30,8±4,4	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p = 0,021 <i>f-критерий:</i> p = 0,0001
Объективные данные			
ИМТ, кг/м ² , mean±SD	24,7±5,1	23,2±3,1	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p = 0,05 <i>f-критерий:</i> p = 0,004
АД систол., мм рт.ст., mean±SD	115,0±12,1	106,2±11,6	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p = 0,001 <i>f-критерий:</i> p = 0,8
АД диастол., мм рт.ст., mean±SD	74,8±8,1	72,9±5,6	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p = 0,11 <i>f-критерий:</i> p = 0,009
Шкала FG, mean±SD	3,31±3,2	0,33±0,9	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p = 0,0001 <i>f-критерий:</i> p = 0,0001

Среди бесплодных женщин и женщин группы контроля значимых различий между уровнем дохода, возрастом менархе и ИМТ выявлено не было (все $p > 0,05$). По социальному статусу в группе бесплодных женщин выявлено значительно большее количество служащих, а в группе контроля – значимо преобладали студентки. При этом у бесплодных женщин значимо чаще выявлялись нарушения менструального цикла ($p < 0,05$), повышение систолического артериального давления ($p = 0,001$) и определялся выше индекс по шкале Ферримана-Галвея ($p = 0,0001$) по сравнению с фертильными женщинами.

Из всей когорты бесплодных женщин первичное бесплодие диагностировано у 463 больных - 62,7% (95% ДИ: 53,15–68,53), вторичное бесплодие было выявлено у 275 человек - 37,3% (95% ДИ: 30,11–44,45), $p = 0,001$.

Таблица 18 - Характеристика пациенток с различными формами бесплодия

Критерии	Первичное бесплодие, n = 463	Вторичное бесплодие, n = 275	Уровень значимости
Возраст, лет, mean±SD	28,1±4,9	31,5±4,7	критерий Манна-Уитни: p = 0,001 f-критерий: p = 0,7
Возраст менархе, лет, mean±SD	13,1±1,4	13,1±1,2	критерий Манна-Уитни: p = 0,5 f-критерий: p = 0,1
Беременности, mean±SD	0	1,7±1,2	критерий Манна-Уитни: p = 0,0001 f-критерий: p = 0,0001
ИМТ, кг/м ² , mean±SD	24,6±4,9	24,8±5,4	критерий Манна-Уитни: p = 0,9 f-критерий: p = 0,08
АД систол., мм рт.ст., mean±SD	114,7±12,5	115,4±11,4	критерий Манна-Уитни: p = 0,5 f-критерий:

			p = 0,2
АД диастол., мм рт.ст., mean±SD	74,7±8,1	74,9±8,3	критерий Манна-Уитни: p = 0,7 f-критерий: p = 0,6
Шкала FG, mean±SD	3,4±3,6	3,2±3,3	критерий Манна-Уитни: p = 0,2 f-критерий: p = 0,5

Средний возраст у женщин со вторичным бесплодием был значимо выше, чем у больных с первичным бесплодием (p=0,001). По среднему возрасту menarhae, индексу массы тела, средним значениям САД и ДАД, сумме баллов по шкале Ферримана-Галвея у обследуемых женщин с первичным и вторичным бесплодием значимых различий не выявлено (p>0,05 по всем показателям).

При анализе причин бесплодия у женщин, вошедших в проспективное исследование, было выявлено, что в подавляющем большинстве случаев диагностировались сочетанные формы бесплодия. Частота трубно-перитонеального бесплодия в целом составила 82,3% (95% ДИ: 76,51–87,49), из них сочетанные формы с другими факторами бесплодия составили 71,2% (95% ДИ: 66,12–79,43). Частота эндокринного бесплодия в целом составила – 74,3% (95% ДИ: 68,66–80,82), из них сочетание с другими причинами бесплодия было выявлено у 51,7% (95% ДИ: 46,16–57,12). Маточный фактор бесплодия в сочетании с другими формами бесплодия был выявлен у 37,2% обследуемых (95% ДИ: 32,14–42,08). При этом миома матки диагностировалась у 27,3% бесплодных женщин (95% ДИ: 21,41–31,49).

Как видно из таблицы 19 по данным проспективного исследования ведущими причинами эндокринного бесплодия у женщин Республики Бурятия являются СПКЯ и гиперпролактинемия по сравнению с другими нозологическими

ками формами ($p < 0,001$). При этом частота диагностирования СПКЯ - 20,7% (95% ДИ: 17,83–23,76) и гиперпролактинемии - 20,5% (95% ДИ: 17,71–23,52) между собой значимо не отличалась ($p = 0,9$).

Таблица 19 - Структура эндокринного бесплодия в целом

	Факторы эндокринного бесплодия	Код МКБ	n/N	%	Уровень значимости (z-критерий)
1	СПКЯ	E 28.2	152/738	20,7	p1-2 = 0,9
2	Гиперпролактинемия	E 22.1	151/738	20,5	p1-3 = 0,9
3	Изолированная олиго/ановуляция	N 97.0	58/738	7,9	p1-4 = 0,0001 p1-5 = 0,0001
4	Изолированная гиперандрогения	E 28.1	55/738	7,4	p1-6 = 0,0001 p1-7 = 0,0001
5	Гипотиреоз	E 03.0	17/738	2,3	p1-8 = 0,0001
6	ВДКН	E 25.0	16/738	2,2	p2-3 = 0,0001
7	Преждевременная овариальная недостаточность	E 28.3	15/738	2,1	p2-4 = 0,0001 p2-5 = 0,0001
8	Гипогонадотропный гипогонадизм	E 23.0	3/738	0,4	p2-6 = 0,0001 p2-7 = 0,0001 p2-8 = 0,0001 p3-4 = 0,7 p3-5 = 0,000001 p3-6 = 0,000001 p3-7 = 0,0001 p3-8 = 0,0001 p4-5 = 0,000005 p5-6 = 0,000003 p4-7 = 0,000002 p4-8 = 0,0001 p5-6 = 0,8 p5-7 = 0,7 p5-8 = 0,001 p6-7 = 0,9 p6-8 = 0,002 p7-8 = 0,003

Далее нами был проведен анализ частоты изолированных факторов бесплодия и их сочетаний.

Было установлено, что среди всех случаев гиперпролактинемии её изолированная форма встречалась в 87,1%, сочетание гиперпролактинемии с ВДКН выявилось в 6,1% случаях, сочетание гиперпролактинемии с преждевременной овариальной недостаточностью – в 3,4%. Сочетание гиперпролактинемии с гипотиреозом диагностировалось в 2,6%. Одновременное сочетание гиперпролактинемии с преждевременной овариальной недостаточностью и гипотиреозом встречалось в 0,8%.

Гипотиреоз как фактор эндокринного бесплодия был выявлен у 17 человек. Среди них его изолированная форма встречалась в 58,3%. Сочетание гипотиреоза с гиперпролактинемией было выявлено в 25,0% случаев, а сочетанная форма гипотиреоза с преждевременной овариальной недостаточностью встречалась в 16,7%.

Среди всех случаев врожденной дисфункции коры надпочечников её изолированная форма встречалась в 53,3%. В остальных 46,7% случаях выявлено сочетание ВДКН с гиперпролактинемией.

Среди 15 человек с преждевременной овариальной недостаточности её изолированная форма была диагностирована в 36,4% случаях. Сочетание преждевременной овариальной недостаточности с гиперпролактинемией встречалось так же в 36,4%. Сочетание гипергонадотропного состояния с гипотиреозом встречалось в 18,1%. Одновременное сочетание преждевременной овариальной недостаточности с гипотиреозом и с гиперпролактинемией отмечено в 9,1% случаев.

Гипогонадотропный гипогонадизм был диагностирован у 3 пациенток с бесплодием, и он не сочетался ни с какой другой эндокринной патологией.

Таблица 20 - Структура эндокринного бесплодия у женщин различных этнических групп

Факторы эндокринного бесплодия	Европеоиды (русские), n = 631	Азиатки (бурятки), n = 107	Уровень значимости (z-критерий)
--------------------------------	----------------------------------	-------------------------------	---------------------------------

	n	%	n	%	
СПКЯ	139	22,1	13	12,2	p = 0,02
Гиперпролактинемия	113	19,8	36	33,6	p = 0,001
Изолированная олиго/ановуляция	48	7,7	9	8,4	p = 0,8
Изолированная гиперандрогения	50	11,4	5	6,9	p = 0,2
Гипотиреоз	13	2,5	3	2,9	p = 0,8
ВДКН	15	3,5	1	1,5	p = 0,4
Преждевременная овариальная недостаточность	9	1,6	5	4,7	p = 0,04
Гипогонадотропный гипогонадизм	2	0,4	1	0,9	p = 0,4

Частота СПКЯ при бесплодии у европеоидов значимо выше, чем у азиаток: 22,1% (95% ДИ: 18,97–25,43) против 12,1% (95% ДИ: 7,11–19,82), соответственно (p=0,02). Среди бесплодных женщин азиатской расы существенно чаще обнаруживалась гиперпролактинемия - у 33,6% (95% ДИ: 25,38–43,04) против 19,8% у европеоидов (95% ДИ: 15,11–21,11) (p=0,001) и преждевременная овариальная недостаточность (4,79% (95% ДИ: 1,74 – 10,75) у азиаток против 1,6% (95% ДИ: 0,71–2,73) среди европеоидов, p=0,04).

Глава 5

Клинико-гормональная характеристика наиболее частых патогенетических вариантов эндокринного бесплодия и гормонозависимых заболеваний у женщин европеоидной и азиатской рас

5.1 Этнические особенности эндокринного бесплодия у женщин азиатской и европеоидной рас на модели СПКЯ

Основными критериями диагностики СПКЯ являются: клиническая и/или биохимическая гиперандрогения, олигоановуляция и типичные морфологические изменения яичников (Azziz R. et al., 2009). Основными консенсусами являются: критерии Национального института здоровья США (NIH) (1990) (Zawadzki J. et al., 1992), которые были пересмотрены в 2012 году (<http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/FinalReport.pdf>); критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE) (Роттердам, 2003) (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004) и Общества по гиперандрогениям и СПКЯ (AE-PCOS Society, 2006) (Azziz R. et al., 2006). Так называемый «классический СПКЯ» диагностируется в соответствии с критериями NIH (1990) и предполагает обязательное наличие олигоановуляции, гиперандрогенемии и/или гирсутизма (Zawadzki J. et al., 1992). В соответствии с согласованными критериями ASRM/ESHRE (2003) СПКЯ можно диагностировать при наличии любых 2-х из 3-х признаков: олиго/ановуляция, гиперандрогенемия и/или гирсутизм, поликистозная морфология яичников по УЗИ (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004). Критерии AE-PCOS Society (2006) предполагают наличие 2-х из 2-х признаков: гирсутизм и/или гиперандрогенемия; олиго/ановуляция и/или поликистозная морфология яичников (Azziz R. et al., 2006).

В ходе проведения исследования мы определяли гирсутизм с учетом модифицированной шкалы Ферримана-Галвея при сумме баллов > 6 у европеоидов и > 3 у азиаток. Нарушения менструального цикла диагностировали при его продолжительности ≥ 35 или ≤ 23 дней. Поликистозная структура яичников определялась при наличии ≥ 12 фолликулов 2-9 мм в диаметре и/или увеличении объема яичников ≥ 10 см³ (Клинические рекомендации (протокол лечения) «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)», 2015).

Нами установлено, что распространенность СПКЯ при бесплодии у европеоидов значимо выше, чем у азиаток: СПКЯ был диагностирован у 139 из 631 пациенток европеоидной расы - 22,1% (95% ДИ: 18,97–25,43) и у 13 из 107 азиаток - 12,1% (95% ДИ: 7,11–19,82) ($p < 0,05$).

С учетом того, что СПКЯ является наиболее распространенным фактором эндокринного бесплодия и его частота существенно отличается в группах европеоидов и азиаток, мы провели анализ основных характеристик пациенток с СПКЯ в сравнении с бесплодными женщинами, не имеющими СПКЯ и фертильными женщинами группы контроля.

По данным таблицы 25 видно, что средний возраст у бесплодных женщин без СПКЯ был значимо выше, чем у женщин с СПКЯ ($p = 0,02$) и в группе контроля ($p = 0,02$). Возраст менархе, семейный статус, уровень дохода у бесплодных женщин с СПКЯ, без СПКЯ и женщин из группы контроля значимо не отличались ($p > 0,05$). По социальному статусу среди всех обследуемых женщин значимо чаще встречались служащие ($p < 0,05$). Но при этом стоит отметить, что количество служащих среди бесплодных женщин с СПКЯ (64,8%) и без СПКЯ (74,3%) было значимо выше, чем в группе контроля (40,8%) ($p < 0,05$), а студентки значимо чаще встречались в группе контроля (20,4%) по сравнению с бесплодными женщинами с СПКЯ (2,8%) и без СПКЯ (2,9%) ($p < 0,05$).

Таблица 21 - Общая характеристика пациенток с СПКЯ и в группе сравнения и контроля

Критерии	Бесплодные с СПКЯ, n = 152	Бесплодные без СПКЯ, n = 586	Контрольная группа, n = 56	Уровень значимости
	1	2	3	
Социо-демографические данные				
Возраст, лет, mean±SD	28,2±4,7	29,4±5,4	27,6±7,3	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,02 p 1-3 = 0,2 p 2-3 = 0,02 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,05 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,002
Образование: среднее средне-спец. незаконч. высшее высшее	8/73 (10,9%) 21/73 (28,8%) 10/73 (13,7%) 34/73 (46,6%)	6/105 (5,7%) 24/105 (22,9%) 8/105 (7,6%) 67/105 (63,8%)	6/49 (12,2%) 9/49 (18,4%) 11/49 (22,5%) 23/49 (46,9%)	<i>критерий хи-квадрат:</i> p 1-2 = 0,11 p 1-3 = 0,45 p 2-3 = 0,02
Семейный статус: замужем гражданский брак незамужем	 43/70 (61,4%) 27/70 (38,6%) 0	 65/95 (68,4%) 28/95 (29,5%) 2/95 (2,1%)	 28/49 (57,1%) 18/49 (36,8%) 3/49 (6,1%)	<i>критерий хи-квадрат:</i> p 1-2 = 0,24 p 1-3 = 0,11 p 2-3 = 0,26
Соц. статус: 1 студентка 2 служащая 3 предприним. 4 руководитель 5 рабочая	 2/71 (2,8%) 46/71 (64,8%) 0 1/71 (1,4%) 12/71 (16,9%)	 3/101 (2,9%) 75/101 (74,3%) 3/101 (2,9%) 1/101 (1,0%) 7/101 (7,0%)	 10/49 (20,4%) 20/49 (40,8%) 2/49 (4,1%) 2/49 (4,1%) 5/49 (10,2%)	<i>критерий хи-квадрат:</i> p 1-2 = 0,9 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,0001 p 1-2 = 0,17 p 1-3 = 0,009 p 2-3 = 0,0001 p 1-2 = 0,14 p 1-3 = 0,08 p 2-3 = 0,6 p 1-2 = 0,8 p 1-3 = 0,3 p 2-3 = 0,2 p 1-2 = 0,04 p 1-3 = 0,3 p 2-3 = 0,5

6 домохозяйка	7/71 (9,9%)	8/101 (7,9%)	5/49 (10,2%)	p 1-2 = 0,6 p 1-3 = 0,9 p 2-3 = 0,6
7 безработная	3/71 (4,2%)	4/101 (4,0%)	5/49 (10,2%)	p 1-2 = 0,9 p 1-3 = 0,19 p 2-3 = 0,13
Уровень значимости (критерий хи-квадрат)	p1-2 = 0,0001 p1-4 = 0,5 p1-5 = 0,004 p1-6 = 0,08 p1-7 = 0,6 p2-4 = 0,0001 p2-5 = 0,0001 p2-6 = 0,0001 p2-7 = 0,0001 p4-5 = 0,00-1 p4-6 = 0,03 p4-7 = 0,3 p5-6 = 0,2 p5-7 = 0,01 p6-7 = 0,2	p1-2 = 0,0001 p1-3 = 1,000 p1-4 = 0,3 p1-5 = 0,17 p1-6 = 0,11 p1-7 = 0,6 p2-3 = 0,0001 p2-4 = 0,0001 p2-5 = 0,0001 p2-6 = 0,0001 p2-7 = 0,0001 p3-4 = 0,3 p3-5 = 0,17 p3-6 = 0,11 p3-7 = 0,6 p4-5 = 0,03 p4-6 = 0,02 p4-7 = 0,17 p5-6 = 0,8 p5-7 = 0,3 p6-7 = 0,2	p1-2 = 0,03 p1-3 = 0,01 p1-4 = 0,01 p1-5 = 0,16 p1-6 = 0,16 p1-7 = 0,16 p2-3 = 0,0001 p2-4 = 0,0001 p2-5 = 0,0001 p2-6 = 0,0001 p2-7 = 0,0001 p3-5 = 0,2 p3-6 = 0,2 p3-7 = 0,2	
Доход, руб., mean±SD	24714,6±1201,8	25511,59±138,6	24704,6±132,1	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,7 p 1-3 = 0,8 p 2-3 = 0,6 f-критерий: p 1-2 = 0,3 p 1-3 = 0,5 p 2-3 = 0,7
Менструальная функция и репродуктивный анамнез				
Возраст менархае, лет, mean±SD	12,9±1,31	13,1±1,18	13,2±1,3	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,5 p 1-3 = 0,3 p 2-3 = 0,5 f-критерий:

				p 1-2 = 0,2 p 1-3 = 0,9 p 2-3 = 0,3
Беременности, mean±SD	0,6±0,84	0,8±1,36	2,8±1,7	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,5 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,0001 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,0001 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,03
Минимальная продолжительность м/цикла, дни, mean±SD	27,8±4,3	27,8±2,4	26,6±2,4	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,9 p 1-3 = 0,01 p 2-3 = 0,01 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,001 p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,8
Максимальная продолжительность м/цикла, дни, mean±SD	68,9±64,6	37,1±25,1	30,8±4,4	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,0001 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,4 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,0001 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,0001

Так же отмечались значительные различия по продолжительности менструального цикла у бесплодных женщин и женщин из группы контроля: минимальная продолжительность менструального цикла была значимо выше в группе контроля по сравнению с бесплодными женщинами ($p < 0,05$), а максимальная продолжительность менструального цикла значимо чаще встречалась у бесплодных женщин с СПКЯ по сравнению с бесплодными женщинами без СПКЯ ($p = 0,001$) и женщинами из группы контроля ($p = 0,001$).

Таблица 22 - Клиническая характеристика пациенток с СПКЯ и в группе сравнения и контроля

Критерии	Бесплодные с СПКЯ, n = 152	Бесплодные без СПКЯ, n = 586	Контроль, n = 56	Уровень значимости
	1	2	3	
Объективные данные				
ИМТ, кг/м ² , mean±SD,	25,7±5,7	25,1±5,4	23,2±3,1	критерий Манна-Уитни: p ₁₋₂ = 0,4 p ₁₋₃ = 0,008 p ₂₋₃ = 0,02 f-критерий: p ₁₋₂ = 0,4 p ₁₋₃ = 0,0004 p ₂₋₃ = 0,0008
ИМТ менее 18	6/134 (4,5%)	7/263 (2,7%)	1/53 (1,9%)	критерий хи-квадрат: p ₁₋₂ = 0,2 p ₁₋₃ = 0,4 p ₂₋₃ = 0,7 p ₁₋₂ = 0,2 p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ = 0,07 p ₁₋₂ = 0,8 p ₁₋₃ = 0,7 p ₂₋₃ = 0,9 p ₁₋₂ = 0,4 p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ = 0,03
ИМТ от 18 до 24	67/134(50,0%)	148/263(56,3%)	37/53 (69,8%)	
ИМТ от 25 до 30	33/134(24,6%)	62/263 (23,6%)	12/53 (22,6%)	
ИМТ выше 30	28/134(20,9%)	46/263 (17,5%)	3/53 (5,7%)	
АД систол., мм рт.ст., mean±SD	119,1±11,8	114,8±12,2	105,9±11,2	критерий Манна-Уитни: p ₁₋₂ = 0,006 p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,001 f-критерий: p ₁₋₂ = 0,7 p ₁₋₃ = 0,9 p ₂₋₃ = 0,5
АД диастол., мм рт.ст., mean±SD	76,9±7,9	74,5±8,6	72,9±5,6	критерий Манна-Уитни: p ₁₋₂ = 0,02 p ₁₋₃ = 0,004

				$p_{1-2} = 0,3$ <i>f</i> -критерий: $p_{1-2} = 0,4$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{2-3} = 0,004$
Клинические проявления, характерные для СПКЯ				
Олиго/ановуляция, n/N (%)	103/152 (67,7%)	43/326 (13,2%)	0	<i>z</i> -критерий: $p_{1-2} = 0,0001$
Гиперандрогения, n/N (%)	116/152 (76,3%)	53/274 (19,3%)	0	<i>z</i> -критерий: $p_{1-2} = 0,0001$
ПКЯ по УЗИ, n/N (%)	127/145 (87,6%)	55/326 (16,9%)	0	<i>z</i> -критерий: $p_{1-2} = 0,0001$
Гирсутизм, n/N (%)	109/152 (71,7%)	52/274 (18,9%)	0	<i>z</i> -критерий: $p_{1-2} = 0,0001$
Шкала FG, mean±SD	4,87±4,14	3,45±2,68	0,27±0,89	критерий Манна-Уитни: $p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$ <i>f</i> -критерий: $p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
Акне, n/N (%)	36/122 (29,5%)	25/211 (11,8%)	2/56 (3,6%)	<i>z</i> -критерий: $p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0001$
Алопеция, n/N (%)	19/125 (15,1%)	13/163 (7,9%)	0	<i>z</i> -критерий: $p_{1-2} = 0,08$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,008$

При анализе анкет бесплодных женщин с СПКЯ было выявлено, что недостаток индекса массы тела имели 6 пациенток ($17,2 \pm 0,7$), с ИМТ в пределах нормы выявлено 67 больных ($21,9 \pm 1,7$). Избыток ИМТ определялся у 34 больных ($27,3 \pm 1,4$) и ожирение диагностировалось у 28 женщин с поликистозом яичников ($34,4 \pm 4,6$). В контрольной группе у фертильных женщин недостаток ИМТ был выявлен у 1 женщины ($17,2$), индекс массы тела в пределах нормы определялся у 36 женщин ($21,5 \pm 1,9$). У 12 женщин с сохраненной фертильно-

стью выявлен избыток ИМТ ($26,2 \pm 0,7$) и у 3 женщин диагностировалось ожирение ($32,0 \pm 2,1$). Таким образом, различий по распределению женщин в зависимости от ИМТ в группах с СПКЯ и фертильных женщин из группы контроля не было (все $p > 0,05$).

Таблица 23 - Гормональные показатели у пациенток с СПКЯ, в группе сравнения и контроля

Критерии	Бесплодные с СПКЯ, n = 152	Бесплодные без СПКЯ, n = 586	Контроль, n = 56	Уровень значимости
	1	2	3	
Тестостерон общий, нмоль/л, mean \pm SD	4,1 \pm 2,1	2,10 \pm 1,28	1,8 \pm 0,7	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,001 p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,2 f-критерий: p 1-2 = 0,0001 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,0001
ДГЭА - С, мкмоль/л mean \pm SD,	4,6 \pm 3,3	4,47 \pm 2,77	3,8 \pm 0,9	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,9 p 1-3 = 0,9 p 2-3 = 0,8 f-критерий: p 1-2 = 0,08 p 1-3 = 0,004 p 2-3 = 0,03
ЛГ, мМЕ/мл, mean \pm SD	9,9 \pm 6,5	5,13 \pm 4,04	6,7 \pm 1,4	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,001 p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,001 f-критерий: p 1-2 = 0,0001 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,0001
ФСГ, мМЕ/мл, mean \pm SD	5,9 \pm 2,1	6,01 \pm 2,59	6,6 \pm 1,1	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,9 p 1-3 = 0,001

				<p>p 2-3 = 0,002</p> <p><i>f</i>-критерий:</p> <p>p 1-2 = 0,0006</p> <p>p 1-3 = 0,0001</p> <p>p 2-3 = 0,0001</p>
Пролактин, мМЕ/мл, mean±SD	356,1±142,3	349,9±125,9	330,3±142,3	<p>критерий Манна-Уитни:</p> <p>p 1-2 = 0,7</p> <p>p 1-3 = 0,4</p> <p>p 2-3 = 0,5</p> <p><i>f</i>-критерий:</p> <p>p 1-2 = 0,08</p> <p>p 1-3 = 0,9</p> <p>p 2-3 = 0,16</p>
17-ОН-прогестерон, нмоль/л, mean±SD	2,5±1,3	2,24±1,3	1,5±0,7	<p>критерий Манна-Уитни:</p> <p>p 1-2 = 0,1</p> <p>p 1-3 = 0,001</p> <p>p 2-3 = 0,001</p> <p><i>f</i>-критерий:</p> <p>p 1-2 = 0,9</p> <p>p 1-3 = 0,0001</p> <p>p 2-3 = 0,0001</p>
ТТГ, мМЕ/мл, mean±SD,	1,7±0,8	1,8±0,8	2,2±0,8	<p>критерий Манна-Уитни:</p> <p>p 1-2 = 0,4</p> <p>p 1-3 = 0,0001</p> <p>p 2-3 = 0,0001</p> <p><i>f</i>-критерий:</p> <p>p 1-2 = 0,8</p> <p>p 1-3 = 0,9</p> <p>p 2-3 = 0,9</p>
Т4 св., пмоль/л, mean±SD,	14,1±3,4	14,4±6,8	15,5±3,5	<p>критерий Манна-Уитни:</p> <p>p 1-2 = 0,3</p> <p>p 1-3 = 0,06</p> <p>p 2-3 = 0,1</p> <p><i>f</i>-критерий:</p> <p>p 1-2 = 0,004</p> <p>p 1-3 = 0,5</p> <p>p 2-3 = 0,7</p>

По данным из таблицы 23 видно, что средний уровень концентрации общего тестостерона у бесплодных женщин с СПКЯ значимо выше по сравне-

нию с бесплодными женщинами без СПКЯ ($p=0,001$) и женщинами из контрольной группы ($p=0,001$). Средний уровень концентрации лютеинизирующего гормона так же значимо выше по сравнению с бесплодными женщинами без СПКЯ ($p=0,001$) и женщинами из контрольной группы ($p=0,001$). Но при этом средний уровень концентрации фолликулостимулирующего гормона у женщин с СПКЯ и без СПКЯ существенно ниже, чем у женщин из группы контроля ($p=0,001$ и $p=0,002$ соответственно). Средний уровень концентрации 17-ОН-прогестерона у бесплодных женщин с СПКЯ и без СПКЯ значимо выше, чем у женщин из группы контроля ($p=0,001$).

Таблица 24 - Ранжирование клинических проявлений у бесплодных женщин с СПКЯ в целом

	Клинические проявления СПКЯ	Бесплодные с СПКЯ, n = 152	Уровень значимости (z-критерий)
1	ПКЯ по УЗИ, n/N (%)	127/145 (87,6)	p 1-2 = 0,01 p 1-3 = 0,006
2	Гиперандрогения, n/N (%)	116/152 (76,3)	p 1-4 = 0,0001 p 1-5 = 0,0001
3	Гирсутизм, n/N (%)	109/152 (71,7)	p 1-6 = 0,0001 p 2-3 = 0,4
4	Олиго/ановуляция, n/N (%)	103/152 (67,7)	p 2-4 = 0,09 p 2-5 = 0,0001
5	Акне, n/N (%)	36/122 (29,5)	p 2-6 = 0,0001 p 3-4 = 0,4
6	Алоpecia, n/N (%)	19/125 (15,1)	p 3-5 = 0,0001 p 3-6 = 0,0001 p 4-5 = 0,0001 p 4-6 = 0,0001 p 5-6 = 0,006

Наиболее частым проявлением СПКЯ по данным проспективного исследования, являлись ПКЯ по УЗИ – у 87,6% (95% ДИ: 81,15–92,09), значимо реже регистрировалась гиперандрогения – у 76,3% (95% ДИ: 68,93–92,41), в сравнении с частотой ПКЯ по УЗИ, ($p=0,01$), и олиго/ановуляция - 67,7% (95%

ДИ: 59,96–74,69), ($p < 0,001$), частота которых была сопоставима между собой ($p = 0,09$). Основным клиническим симптомом гиперандрогении являлся гирсутизм, зарегистрированный у 71,7% (95% ДИ: 64,06–78,29) (значимо реже, чем ПКЯ по УЗИ, $p = 0,006$), со средним уровнем гирсутного числа $4,87 \pm 4,14$ баллов ($3,45 \pm 2,68$ у бесплодных женщин без СПКЯ, соответственно, $p = 0,002$).

Фенотипы СПКЯ диагностировались в соответствии с наличием гиперандрогемии (НА), гирсутизма (Н), олиго/ановуляции (О) и поликистозных яичников по данным УЗИ (ПКЯ).

Все женщины с выявленным синдромом поликистозных яичников были распределены на фенотипы (Azziz R. et al., 2006):

- Фенотип А (NIH1): ГА, ОА, ПКЯ;
- Фенотип В (NIH2): ГА, ОА;
- Фенотип С (Rott1): ГА, ПКЯ;
- Фенотип D (Rott2): ОА, ПКЯ.

В структуре фенотипов СПКЯ с сопоставимой частотой преобладают фенотипы С (ГА, ПКЯ) - 32,24% (95% ДИ: 25,31–40,04), А (ГА, ОА, ПКЯ) - 26,97% (95% ДИ: 20,53–34,55) и D (ОА, ПКЯ) - 24,34% (95% ДИ: 18,18–31,77) (все $p > 0,05$). Существенно реже выявляется фенотип В (ГА, ОА) - 16,45% (95% ДИ: 11,34–23,21), доля которого в структуре СПКЯ статистически значимо ниже, чем доли фенотипов А ($p = 0,03$) и С ($p = 0,001$), при этом различия частот фенотипа D и В статистически не значимы ($p = 0,09$) (рис.9).

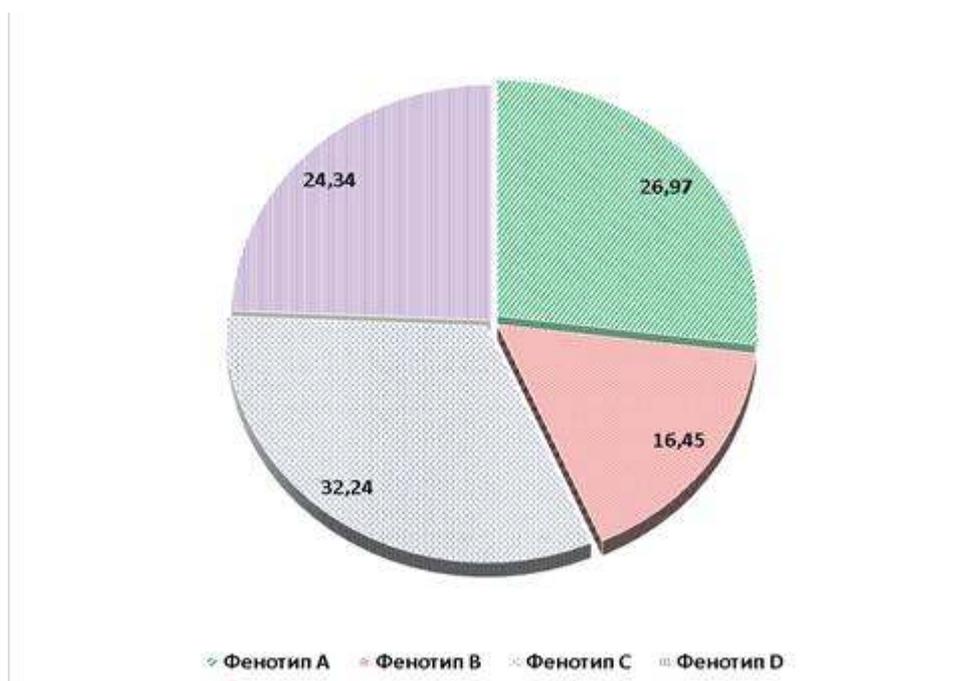


Рис. 9 - Структура различных фенотипов среди бесплодных женщин с СПКЯ

На следующем этапе был проведен анализ основных характеристик пациенток с СПКЯ в сравнении с бесплодными женщинами, не имеющими СПКЯ и фертильными женщинами групп контроля с учетом этнической принадлежности пациенток.

Таблица 25 - Общая характеристика пациенток различных этнических групп с СПКЯ и в группе сравнения

Критерии	Европеоиды с бесплодием		Азиатки с бесплодием		Уровень значимости
	с СПКЯ, n = 139	без СПКЯ, n = 492	с СПКЯ, n = 13	без СПКЯ, n = 94	
	1	2	3	4	
Социо-демографические данные					
Возраст, лет, mean±SD	28,3±4,8	29,2±5,4	28,3±4,4	32,1±4,9	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,06 p 3-4 = 0,04 p 1-3 = 0,9 p 2-4 = 0,009 f-критерий:

					<p>p 1-2 = 0,08 p 3-4 = 0,6 p 1-3 = 0,8 p 2-4 = 0,6</p>
Образование, n/N (%): среднее средне-спец. незаконч. высшее высшее,	<p>7/60 (11,7) 19/60 (31,6) 10/60 (16,7) 24/60 (40,0)</p>	<p>4/86 (4,7) 21/86 (24,4) 8/86 (9,3) 53/86 (61,6)</p>	<p>1/13 (7,7) 2/13 (15,4) 0 10/13 (76,9)</p>	<p>2/19 (10,5) 3/19 (15,8) 0 14/19 (73,7)</p>	<p>критерий хи-квадрат: p 1-2 = 0,05 p 3-4 = 0,9 p 1-3 = 0,09 p 2-4 = 0,3</p>
Семейный статус, n/N (%): замужем гражданский брак незамужем	<p>33/57 (57,9) 24/57 (42,1) 0</p>	<p>55/80 (68,7) 23/80 (28,8) 2/80 (2,5)</p>	<p>10/13 (76,9) 3/13 (21,1) 0</p>	<p>10/15 (66,7) 5/15 (33,3) 0</p>	<p>критерий хи-квадрат: p 1-2 = 0,2 p 3-4 = 0,5 p 1-3 = 0,2 p 2-4 = 0,8</p>
Социальный статус, n/N (%): студентка служащая предприниматель руководитель рабочая домохозяйка безработная	<p>2/58 (3,4) 37/58 (63,8) 0 0 11/58 (18,9) 5/58 (8,7) 3/58 (5,2)</p>	<p>3/82 (3,7) 59/82 (71,9) 3/82 (3,7) 1/82 (1,2) 6/82 (7,3) 6/82 (7,3) 4/82 (4,9)</p>	<p>0 9/13 (69,2) 0 1/13 (7,7) 1/13 (7,7) 2/13 (15,4) 0</p>	<p>0 16/19 (84,2) 0 0 1/19 (5,3) 2/19 (10,5) 0</p>	<p>критерий хи-квадрат: p 1-2 = 0,3 p 3-4 = 0,9 p 1-3 = 0,2 p 2-4 = 0,8</p>
Доход, руб., mean±SD	22139,5±9458,5	25619,0±14508,4	34500,0±16057,2	24818,2±9400,2	<p>критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,2 p 3-4 = 0,1 p 1-3 = 0,01 p 2-4 = 0,9 f-критерий: p 1-2 = 0,005 p 3-4 = 0,1 p 1-3 = 0,02 p 2-4 = 0,1</p>
Менструальная функция и репродуктивный анамнез					
Возраст menarhae, лет, mean±SD	13,0±1,3	13,0±1,2	12,6±1,1	13,4±0,9	<p>критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,9 p 3-4 = 0,06 p 1-3 = 0,3 p 2-4 = 0,08 f-критерий:</p>

					<p>p 1-2 = 0,3 p 3-4 = 0,4 p 1-3 = 0,5 p 2-4 = 0,2</p>
Беременности, mean±SD	0,6±0,9	0,8±1,4	0,8±0,5	1,5±1,1	<p><i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,9 p 3-4 = 0,2 p 1-3 = 0,3 p 2-4 = 0,002 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,1 p 1-3 = 0,2 p 2-4 = 0,3</p>
Минимальная продолжительность м/цикла, дней, mean±SD	28,3±4,1	28,0±2,2	24,3±4,9	26,6±2,9	<p><i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,8 p 3-4 = 0,2 p 1-3 = 0,01 p 2-4 = 0,07 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,05 p 1-3 = 0,3 p 2-4 = 0,1</p>
Максимальная продолжительность м/цикла, дней, mean±SD	62,4±4,3	37,2±3,6	119,1±137,3	36,9±32,8	<p><i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,0001 p 1-3 = 0,06 p 2-4 = 0,2 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,0001 p 1-3 = 0,0001 p 2-4 = 0,03</p>

Среди женщин европейской и азиатской рас с СПКЯ и без СПКЯ значимых различий между уровнем образования, семейным и социальным статусом, уровнем дохода и возрастом менархе выявлено не было (все $p > 0,05$). У больных с СПКЯ как европейцев, так и азиаток, значительно чаще выявлялись нару-

шения менструального цикла по сравнению с женщинами без СПКЯ (все $p=0,0001$).

Таблица 26 - Клиническая характеристика пациенток различных этнических групп с СПКЯ и в группе сравнения

Критерии	Европеоиды с бесплодием		Азиатки с бесплодием		Уровень значимости
	с СПКЯ, n = 139	без СПКЯ, n = 492	с СПКЯ, n = 13	без СПКЯ, n = 94	
	1	2	3	4	
Объективные данные					
ИМТ, кг/м ² , mean±SD	25,6±5,8	25,2±5,5	26,5±5,9	23,9±4,7	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,5 p 3-4 = 0,2 p 1-3 = 0,7 p 2-4 = 0,4 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,6 p 3-4 = 0,4 p 1-3 = 0,8 p 2-4 = 0,4
ИМТ менее 18 ИМТ от 18 до 24 ИМТ от 25 до 30 ИМТ выше 30	6/123 (4,9) 62/123 (50,4) 29/123 (23,6) 26/123 (21,1)	6/240 (2,5) 136/240(56,7) 54/240 (22,5) 44/240 (18,3)	0 5/11 (45,4) 4/11 (36,4) 2/11 (18,2)	1/23 (4,3) 12/23 (52,2) 8/23 (34,8) 2/23 (8,7)	<i>критерий хи-квадрат:</i> p 1-2 = 0,5 p 3-4 = 0,7 p 1-3 = 0,7 p 2-4 = 0,4
АД систол., мм рт.ст., mean±SD	119,4± 11,6	115,4± 12,1	116,0± 14,3	110,4± 12,5	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,02 p 3-4 = 0,3 p 1-3 = 0,9 p 2-4 = 0,2 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,7 p 3-4 = 0,6 p 1-3 = 0,3 p 2-4 = 0,8
АД диастол., мм рт.ст.,	76,6±7,7	74,5±8,6	80,0±9,4	75,0±8,6	<i>критерий Манна-Уитни:</i>

mean±SD					<p>p 1-2 = 0,04 p 3-4 = 0,2 p 1-3 = 0,3 p 2-4 = 0,9 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,3 p 3-4 = 0,7 p 1-3 = 0,3</p>
Клинические проявления, характерные для СПКЯ					
Олиго/ановуляция, n/N (%)	92/139 (66,2)	38/303 (12,5)	11/13 (84,6)	5/23 (21,7)	<i>z-критерий:</i> p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,0002 p 1-3 = 0,2 p 2-4 = 0,2
Гиперандрогения, n/N (%)	108/139 (77,7)	49/252 (19,4)	8/13 (61,5)	4/22 (18,2)	<i>z-критерий:</i> p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,009 p 1-3 = 0,2 p 2-4 = 0,9
ПКЯ по УЗИ, n/N (%)	119/135 (88,2)	49/303 (16,2)	8/10 (80,0)	6/23 (26,1)	<i>z-критерий:</i> p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,004 p 1-3 = 0,4 p 2-4 = 0,2
Гирсутизм, n/N (%)	102/139 (73,4)	48/252 (19,1)	7/13 (53,8)	4/22 (18,2)	<i>z-критерий:</i> p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,03 p 1-3 = 0,1 p 2-4 = 0,9
Шкала FG, mean±SD	5,2±4,1	3,6±2,6	0,4±1,2	0,5±1,4	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,7 p 1-3 = 0,0001 p 2-4 = 0,0001 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,6 p 1-3 = 0,0001 p 2-4 = 0,002
Акне, n/N (%)	33/111 (29,7)	22/193 (11,4)	3/11 (27,3)	3/18 (16,7)	<i>z-критерий:</i> p 1-2 = 0,001 p 3-4 = 0,5

					p 1-3 = 0,9 p 2-4 = 0,5
Алопеция, n/N (%)	18/112 (16,1)	13/142 (9,2)	0	0	<i>z-критерий:</i> p 1-2 = 0,09 p 1-3 = 0,0001 p 2-4 = 0,0001

У женщин с СПКЯ европеоидной и азиатской рас частота основных клинических проявлений СПКЯ существенно не отличалась: олиго/ановуляция регистрировалась у 66,2% европеоидов (95% ДИ: 57,97–73,53) против 84,6% азиаток (95% ДИ: 56,54–96,91) ($p=0,2$); гиперандрогения была выявлена у 77,7% (95% ДИ: 70,05–83,86) и 61,5% азиаток (95% ДИ: 35,41 – 82,41) ($p=0,2$); ПКЯ по УЗИ обнаруживались у 88,2% европеоидов (95% ДИ: 81,52–92,67) и 80,0% азиаток (95% ДИ: 47,94–95,41), соответственно ($p=0,5$). Частота гирсутизма также была сопоставима - 73,4% (95% ДИ: 65,45–80,05) против 53,8% (95% ДИ: 29,13–76,81) ($p=0,13$); однако средний балл по шкале Ферримана-Галвея у женщин азиатской расы с диагностированным СПКЯ был существенно ниже, чем у пациенток с СПКЯ европеоидной расы ($0,4\pm 1,2$ балла против $5,2\pm 4,1$; $p<0,001$).

Уровень систолического и диастолического давления значимо выше при СПКЯ только у женщин европеоидной расы: САД при СПКЯ - $119,4\pm 11,6$ мм рт. ст. против $115,4\pm 12,1$ мм рт. ст., соответственно ($p=0,018$); ДАД при СПКЯ $76,6\pm 7,7$ мм рт. ст. и $74,5\pm 8,6$ мм рт. ст. ($p=0,04$). При этом значения АД не выходят за пределы нормативных. Различий показателей АД при наличии и отсутствии СПКЯ у азиаток не обнаружено ($p=0,3$ для САД и $p=0,2$ для ДАД).

Таблица 27 - Гормональные показатели у пациенток различных этнических групп с СПКЯ и в группе сравнения

Критерии	Европеоиды с бесплодием		Азиатки с бесплодием		Уровень значимости
	с СПКЯ, n = 139	без СПКЯ, n = 492	с СПКЯ, n = 13	без СПКЯ, n = 94	
	1	2	3	4	
Тестостерон общий, нмоль/л, mean±SD	4,1±2,1	2,1±1,3	3,7±1,7	1,9±1,4	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,0001 p 1-3 = 0,4 p 2-4 = 0,3 f-критерий: p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,4 p 1-3 = 0,4 p 2-4 = 0,5
ДГЭА - С, мкмоль/л, mean±SD	4,8±3,3	4,5±2,8	2,1±0,8	3,5±1,9	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,9 p 3-4 = 0,3 p 1-3 = 0,04 p 2-4 = 0,4 f-критерий: p 1-2 = 0,09 p 3-4 = 0,2 p 1-3 = 0,04 p 2-4 = 0,5
ЛГ, мМЕ/мл, mean±SD	9,7±6,2	5,1±4,1	12,4±9,1	6,4±3,8	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,001 p 3-4 = 0,003 p 1-3 = 0,4 p 2-4 = 0,03 f-критерий: p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,0003 p 1-3 = 0,03 p 2-4 = 0,7
ФСГ, мМЕ/мл, mean±SD	5,9±2,1	5,8±2,3	6,1±1,1	7,3±2,3	критерий Манна-Уитни:

					<p>p 1-2 = 0,6 p 3-4 = 0,09 p 1-3 = 0,5 p 2-4 = 0,006 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,006 p 3-4 = 0,006 p 1-3 = 0,007 p 2-4 = 0,4</p>
Пролактин, мМЕ/мл, mean±SD	353,4± 145,4	350,5± 126,9	384,3± 112,5	347,2± 117,1	<p><i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,9 p 3-4 = 0,3 p 1-3 = 0,4 p 2-4 = 0,9 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,06 p 3-4 = 0,9 p 1-3 = 0,3 p 2-4 = 0,6</p>
17-ОН-прогестерон, нмоль/л, mean±SD	2,5±1,3	2,3±1,3	1,8±1,1	1,4±1,1	<p><i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,2 p 3-4 = 0,4 p 1-3 = 0,07 p 2-4 = 0,002 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,8 p 3-4 = 0,8 p 1-3 = 0,6 p 2-4 = 0,3</p>
ТТГ, мМЕ/мл mean±SD	1,7±0,8	1,8±0,8	1,9±0,8	1,6±0,6	<p><i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,3 p 3-4 = 0,3 p 1-3 = 0,5 p 2-4 = 0,2 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,6 p 3-4 = 0,2 p 1-3 = 0,7 p 2-4 = 0,08</p>
Т4 св., пмоль/л, mean ±SD	13,8±3,3	14,3±7,1	15,2±4,8	15,4±3,1	<p><i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,3</p>

					<p>p 3-4 = 0,09 p 1-3 = 0,09 p 2-4 = 0,1 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,005 p 3-4 = 0,7 p 1-3 = 0,7 p 2-4 = 0,3</p>
--	--	--	--	--	--

При сравнении концентраций андрогенов в сыворотке крови женщин с СПКЯ европеоидной и азиатской групп значимых различий по уровню общего тестостерона не установлено ($4,1 \pm 2,1$ нмоль/л у европеоидов и $3,7 \pm 1,7$ нмоль/л у азиаток, $p=0,4$). В то же время у женщин европеоидной расы с СПКЯ существенно выше концентрации ДГЭА-С ($4,8 \pm 3,3$ мкмоль/л против $2,1 \pm 0,8$ мкмоль/л, соответственно, $p=0,04$).

Уровни ЛГ у европеоидов и азиаток с СПКЯ между собой существенно не отличались: $9,7 \pm 6,2$ мМЕ/мл и $12,4 \pm 9,1$ мМЕ/мл ($p=0,4$), однако у азиаток установлена большая вариабельность значений ЛГ в сравнении с таковыми у европеоидов ($p=0,03$), за счет женщин со значениями ЛГ более 10 мМЕ/мл. Уровни ФСГ у пациенток европеоидной и азиатской рас с СПКЯ существенно не отличаются: $5,9 \pm 2,1$ мМЕ/мл против $6,1 \pm 1,1$ мМЕ/мл, соответственно ($p=0,5$).

Таблица 28 - Характеристика пациенток различных этнических групп с СПКЯ и в группе контроля

Критерии	Европеоиды (русские)		Азиатки (бурятки)		Уровень значимости
	СПКЯ, n = 139	Контроль, n = 33	СПКЯ, n = 13	Контроль, n = 23	
	1	2	3	4	
Возраст, лет, mean±SD	$28,3 \pm 4,8$	$27,4 \pm 6,6$	$28,3 \pm 4,4$	$28,4 \pm 8,2$	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,4 p 3-4 = 0,4 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,009

					p 3-4 = 0,03
Доход, руб., mean±SD	22139,5± 9458,5	27800,0± 15660,5	34500,0± 16057,2	20631,6± 8015,3	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,2 p 3-4 = 0,01 f-критерий: p 1-2 = 0,005 p 3-4 = 0,02
Возраст менархе, лет, mean±SD	13,0±1,3	13,1±1,4	12,6±1,1	13,3±1,3	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,8 p 3-4 = 0,1 f-критерий: p 1-2 = 0,8 p 3-4 = 0,6
Беременности, mean±SD	0,6±0,9	2,8±1,9	0,8±0,5	2,7±1,5	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,008 f-критерий: p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,03
ИМТ, кг/м ² , mean±SD	25,6±5,8	23,4±4,2	26,5±5,9	22,9±2,9	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,08 p 3-4 = 0,14 f-критерий: p 1-2 = 0,05 p 3-4 = 0,007
АД систол., мм рт.ст., mean±SD	119,4± 11,6	108,4± 12,1	116,0± 14,3	103,9± 10,9	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,001 p 3-4 = 0,05 f-критерий: p 1-2 = 0,8 p 3-4 = 0,3
АД диастол., мм рт.ст. mean±SD	76,6±7,7	73,5±5,1	80,0±9,4	72,2±5,5	критерий Манна-Уитни: p 1-2 = 0,05 p 3-4 = 0,06 f-критерий: p 1-2 = 0,2 p 3-4 = 0,05
Шкала FG , mean±SD	5,2±4,1	0,6±1,2	0,4±1,2	0	критерий Манна-Уитни:

					<p>p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,7 <i>f</i>-критерий: p 1-2 = 0,0001</p>
Тестостерон общий, нмоль/л, mean±SD	4,1±2,1	1,8±0,7	3,7±1,7	1,7±0,8	<p><i>критерий Манна-Уитни</i>: p_u 1-2 = 0,001 p_u 3-4 = 0,001 <i>f</i>-критерий: p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,002</p>
ДГЭА - С, мкмоль/л, mean±SD	4,8±3,3	3,8±0,9	2,1±0,8	2,0±0,7	<p><i>критерий Манна-Уитни</i>: p 1-2 = 0,8 p 3-4 = 0,9 <i>f</i>-критерий: p 1-2 = 0,004 p 3-4 = 0,8</p>
ЛГ, мМЕ/мл, mean±SD	9,7±6,2	6,5±1,5	12,4±9,1	6,9±1,3	<p><i>критерий Манна-Уитни</i>: p 1-2 = 0,004 p 3-4 = 0,03 <i>f</i>-критерий: p 1-2 = 0,0001 p 3-4 = 0,0001</p>
ФСГ, мМЕ/мл, mean±SD	5,9±2,1	6,6±1,2	6,1±1,1	6,6±0,7	<p><i>критерий Манна-Уитни</i>: p 1-2 = 0,01 p 3-4 = 0,03 <i>f</i>-критерий: p 1-2 = 0,0004 p 3-4 = 0,2</p>
Пролактин, мМЕ/мл, mean±SD	353,4± 145,4	329,5± 145,8	384,3± 112,5	331,3± 140,2	<p><i>критерий Манна-Уитни</i>: p 1-2 = 0,4 p 3-4 = 0,4 <i>f</i>-критерий: p 1-2 = 0,9 p 3-4 = 0,4</p>
17-ОН-прогестерон, нмоль/л, mean±SD	2,5±1,3	1,5±0,8	1,8±1,1	1,5±0,6	<p><i>критерий Манна-Уитни</i>: p 1-2 = 0,001 p 3-4 = 0,7 <i>f</i>-критерий: p 1-2 = 0,001</p>

					p 3-4 = 0,037
ТТГ, мМЕ/мл, mean±SD	1,7±0,8	2,3±0,8	1,9±0,8	2,1±0,7	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,001 p 3-4 = 0,4 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,6 p 3-4 = 0,6
Т4 св., пмоль/л, mean ±SD	13,8±3,3	15,3±3,8	17,1±3,4	15,6±3,4	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,01 p 3-4 = 0,2 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,5 p 3-4 = 0,9

Далее нами были установлены отличия основных клинических проявлений СПКЯ в различных этнических группах.

У бесплодных женщин европеоидной расы с СПКЯ основные клинические проявления этого синдрома распределились в следующем порядке: ПКЯ по УЗИ 88,2% (95% ДИ: 81,52–92,67), что выявлялось значительно чаще, чем гиперандрогения 77,7% (95% ДИ: 70,05–83,86) (p=0,02), включая гирсутизм 73,4% (95% ДИ: 65,45–80,05), (p<0,001), и олиго/ановуляция 66,2% (95% ДИ: 57,97–73,53) (p=0,001). Гиперандрогения, в свою очередь, отмечалась чаще, чем олиго/ановуляция (p=0,03). Акне (29,7%; 95% ДИ: 21,99–38,82) и алопеция (16,1%; 95% ДИ: 10,32–24,07) регистрировались реже, чем другие клинические проявления (все p<0,001), при этом частота акне была значимо выше, чем алопеции (p=0,02) (рис. 10).

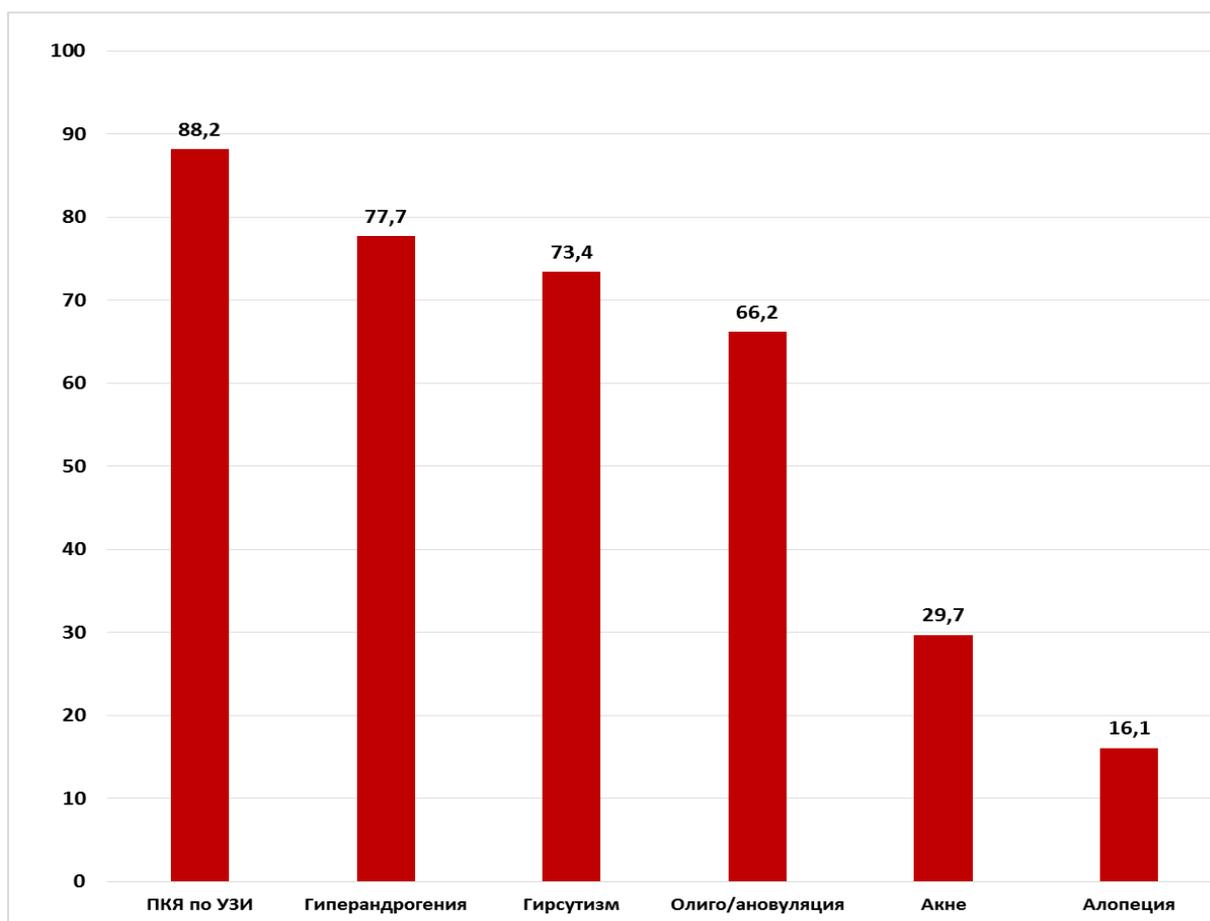


Рис. 10 - Ранжирование клинических проявлений у бесплодных женщин европеоидной расы с СПКЯ

У азиаток к основными клиническими проявлениями СПКЯ относились: олиго/ановуляция - 84,6% (95% ДИ: 56,54–96,91), ПКЯ по УЗИ - 80,0% (95% ДИ: 47,94–95,41) и гиперандрогения - 61,5% (95% ДИ: 35,41–82,41), включая гирсутизм - 53,8% (95% ДИ: 29,13–76,81), частота которых между собой статистически значимо не отличались (все $p > 0,05$). Акне регистрировались значительно реже – у 27,3% (95% ДИ: 9,21–57,11), чем олиго/ановуляция ($p = 0,005$) и ПКЯ по УЗИ ($p = 0,02$). Случаев алопеции у женщин азиатской расы с СПКЯ выявлено не было.

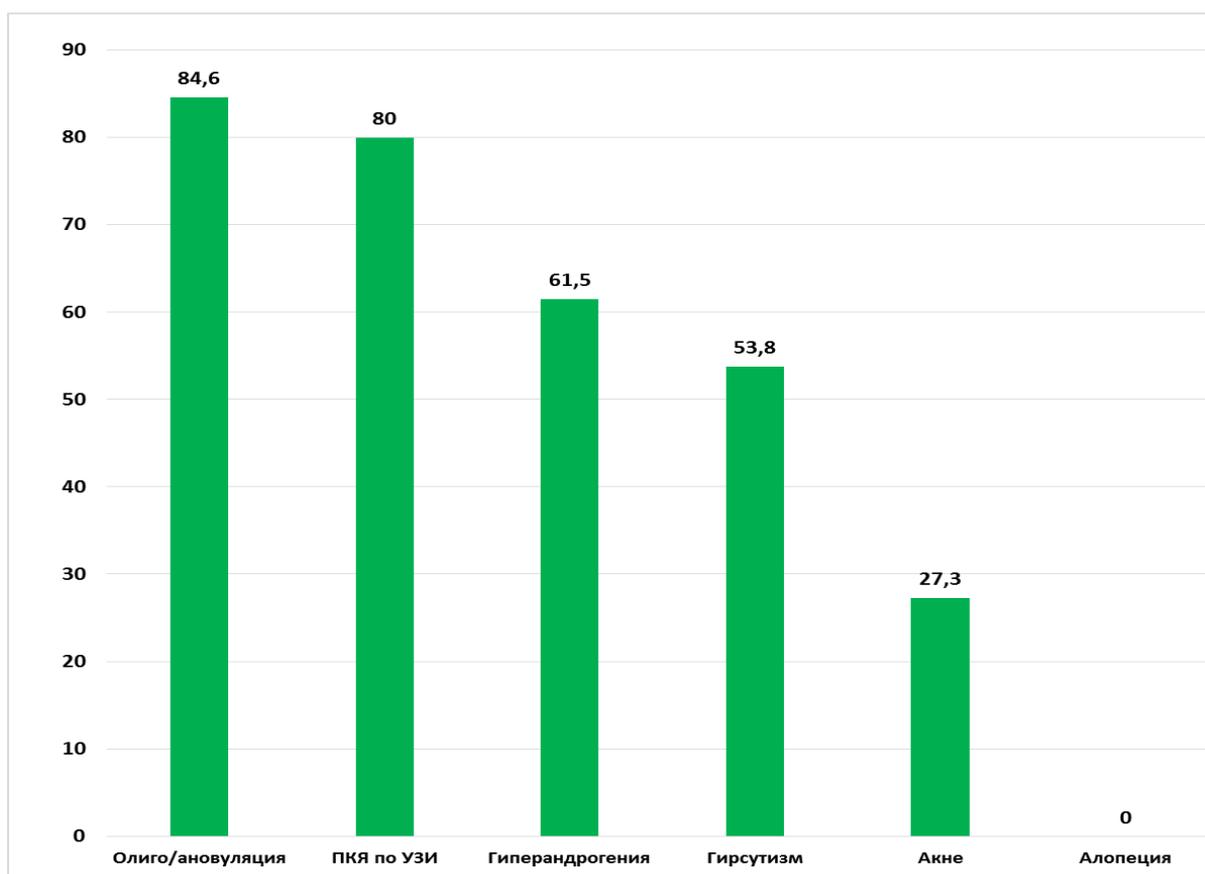


Рис. 11 - Ранжирование клинических проявлений у бесплодных женщин азиатской расы с СПКЯ

В структуре фенотипов СПКЯ у европеоидов с сопоставимой частотой преобладали фенотипы С (ГА, ПКЯ) 33,81% (95% ДИ: 26,47–42,03) и А (ГА, ОА, ПКЯ) – 29,49% (95% ДИ: 22,53–37,57), $p=0,4$. Доля женщин с фенотипом D (ОА, ПКЯ) 22,31% (95% ДИ: 16,14–29,95) была значимо ниже, чем фенотипа С ($p=0,03$), но сопоставима с долей женщин с фенотипом А, $p=0,2$. Существенно реже, чем фенотипы А и С, выявлялся фенотип В (ГА, ОА) - 14,39% (95% ДИ: 9,44–21,26) ($p=0,002$ и $p=0,001$, соответственно), при этом различия частот фенотипа В и D статистически не значимы ($p=0,09$).

СПКЯ у женщин азиатской расы наиболее часто характеризовался наличием фенотипов В (ГА, ОА) и D (ОА, ПКЯ) - по 38,46% (95% ДИ: 17,61–64,59%), а также фенотипа С (ГА, ПКЯ) - 15,39% (95% ДИ: 3,11–43,46%)

($p > 0,05$), с минимальной частотой фенотипа А (ГА, ОА, ПКЯ) - 7,69% (95% ДИ: $< 0,01 - 35,52$), $p = 0,05$.

При сравнении распределения европеоидов и азиаток с СПКЯ по клиническим фенотипам установлено, что доля женщин с фенотипом В (ГА, ОА) существенно выше у женщин азиатской расы - 38,46% (5/13, ДИ: 17,61–64,59) и 14,39% (20/139, ДИ: 9,44–21,26), соответственно, $p = 0,03$ (рис. 12).

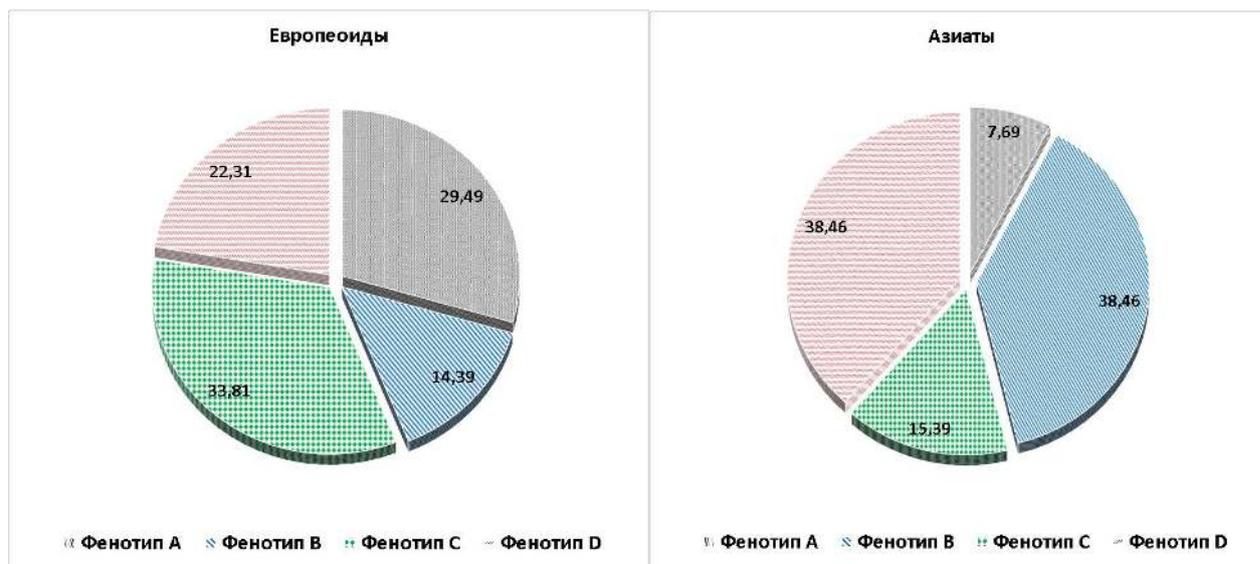


Рис. 12 - Структура фенотипов СПКЯ у бесплодных женщин различных этнических рас.

5.2 Этнические особенности гормонозависимых заболеваний, ассоциированных с бесплодием, у женщин европеоидной и азиатской рас на модели миомы матки

С учетом того, что среди бесплодных женщин, вошедших в ретроспективное исследование, результаты которого представлены в главе 4, миома матки являлась наиболее распространенным гормонозависимым заболеванием женских половых органов, ассоциированным с бесплодием, и составляла 27,3% (95% ДИ: 21,41–31,49), данное заболевание было выбрано в качестве модели для углубленного исследования.

Среди женщин с бесплодием, вошедших в проспективное исследование, миома матки выявлялась у 27,4% (95% ДИ: 23,38–31,78), чаще при вторичном, чем при первичном бесплодии - 25,2% (95% ДИ: 20,27–30,84) против 12,9% (95% ДИ: 9,98–16,51), соответственно, $p=0,001$. Как и по данным ретроспективного исследования, миома матки значительно чаще встречалась у бесплодных женщин азиатской расы, в сравнении с европеоидами, составляя 24,0% у азиаток (95% ДИ: 16,93–32,58) и 16,2% у европеоидов (95% ДИ: 13,37–19,47), $p=0,05$.

Таблица 29 - Общая характеристика пациенток с миомой матки, в группе сравнения и контроля

Критерии	Бесплодные с миомой матки, n = 118	Бесплодные без миомы матки, n = 620	Контрольная группа, n = 45	Уровень значимости
	1	2	3	
Социо-демографические данные				
Возраст, лет, mean±SD	32,5±4,4	28,7±5,1	26,5±7,1	<i>критерий Краскелла-Уоллиса:</i> p = 0,001: p 1-2 = 0,001 p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,005 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,08 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,001
Образование:				<i>критерий хи-квадрат:</i> p 1-2 = 0,05 p 1-3 = 0,008 p 2-3 = 0,009
среднее	2/57 (3,5%)	22/249 (8,9%)	5/41 (12,2%)	
средне-специальн.	11/57 (19,3%)	77/249 (30,9%)	7/41 (17,1%)	
незаконч. высшее	3/57 (5,3%)	21/249 (8,4%)	10/41 (24,4%)	
высшее	41/57 (71,9%)	129/249 (51,8%)	19/41 (46,3%)	
Семейный статус:				<i>критерий хи-квадрат:</i> p 1-2 = 0,3 p 1-3 = 0,03 p 2-3 = 0,09
замужем	36/46 (78,3%)	141/213 (66,2%)	22/41 (53,6%)	
гражданский брак	10/46 (21,7%)	70/213 (32,9%)	17/41 (41,5%)	
незамужем	0	2/213 (0,9%)	2/41 (4,9%)	
Соц. статус:				<i>критерий хи-квадрат:</i>

студентка	1/56 (1,8%)	7/254 (2,9%)	9/41 (21,9%)	p 1-2 = 0,2 p 1-3 = 0,0005 p 2-3 = 0,0001
служащая	46/56 (82,1%)	152/254 (62,3%)	15/41 (36,6%)	
предприниматель	1/56 (1,8%)	7/254 (2,9%)	2/41 (4,9%)	
руководитель	0	4/254 (1,6%)	2/41 (4,9%)	
рабочая	3/56 (5,4%)	42/254 (%)	4/41 (9,8%)	
домохозяйка	3/56 (5,4%)	23/254 (9,4%)	5/41 (12,1%)	
безработная	2/56 (3,5%)	9/254 (3,7%)	4/41 (9,8%)	
Доход, руб., mean±SD	25558,8± 8746,2	24624,3± 14382,2	24236,84± 13777,1	критерий Краске- ла-Уоллиса: p = 0,3 f-критерий: p 1-2 = 0,001 p 1-3 = 0,009 p 2-3 = 0,8
Менструальная функция и репродуктивный анамнез				
Возраст menarhae, лет, mean±SD	12,9±1,1	13,1±1,3	13,1±1,3	критерий Краске- ла-Уоллиса: p = 0,6 f-критерий: p 1-2 = 0,05 p 1-3 = 0,4 p 2-3 = 0,6
Беременности, mean±SD	1,2±1,5	0,6±1,0	2,6±1,5	критерий Краске- ла-Уоллиса: p = 0,001: p 1-2 = 0,001 p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,001 f-критерий: p 1-2 = 0,0001 p 1-3 = 0,7 p 2-3 = 0,0001
Минимальная продолжитель- ность м/цикла, дни, mean±SD	28,1±2,3	27,5±3,9	26,4±2,4	критерий Краске- ла-Уоллиса: p = 0,003: p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,004 f-критерий: p 1-2 = 0,0001 p 1-3 = 0,7 p 2-3 = 0,0005
Максимальная продолжитель- ность м/цикла, дни,	35,8±19,8	52,7±57,3	30,1±2,5	критерий Краске- ла-Уоллиса: p = 0,006: p 1-2 = 0,04

mean±SD				<p>p 2-3 = 0,007</p> <p>f-критерий:</p> <p>p 1-2 = 0,0001</p> <p>p 1-3 = 0,0001</p> <p>p 2-3 = 0,0001</p>
---------	--	--	--	---

Как видно из таблицы 29 средний возраст бесплодных женщин с миомой матки значимо выше, чем у женщин из группы сравнения и группы контроля (все p=0,001). Так же выявлена значимая разница нарушений менструального цикла у бесплодных с наличием и отсутствием миомы матки: максимальная продолжительность менструального цикла выше у женщин без миомы матки (p=0,04).

Таблица 30 - Клиническая характеристика пациенток с миомой матки, в группе сравнения и контроля

Критерии	Бесплодные с миомой матки, n = 118	Бесплодные без миомы матки, n = 620	Контрольная группа, n = 45	Уровень значимости
	1	2	3	
Объективные данные				
ИМТ, кг/м ² , mean±SD	25,4±5,3	24,6±5,2	22,6±3,4	<p>критерий Краскела-Уоллиса:</p> <p>p = 0,01:</p> <p>p 1-3 = 0,002</p> <p>p 2-3 = 0,02</p> <p>f-критерий:</p> <p>p 1-2 = 0,7</p> <p>p 1-3 = 0,001</p> <p>p 2-3 = 0,001</p>
ИМТ менее 18	4/102 (3,9%)	17/479 (3,6%)	1/42 (2,4%)	<p>критерий хи-квадрат:</p> <p>p 1-2 = 0,4</p> <p>p 1-3 = 0,02</p> <p>p 2-3 = 0,09</p>
ИМТ от 18 до 24	49/102 (48,1%)	275/479 (57,4%)	32/42 (76,2%)	
ИМТ от 25 до 30	29/102 (28,4%)	114/479 (23,8%)	7/42 (16,7%)	
ИМТ выше 30	20/102 (19,6%)	73/479 (15,2%)	2/42 (4,7%)	
АД систол., мм рт.ст., mean±SD	115,2±12,9	115,1±11,8	106,4±11,7	<p>критерий Краскела-Уоллиса:</p> <p>p = 0,001:</p> <p>p 1-3 = 0,006</p>

				<p>p 2-3 = 0,001 <i>f</i>-критерий: p 1-2 = 0,3 p 1-3 = 0,5 p 2-3 = 0,9</p>
АД диастол., мм рт.ст., mean±SD	75,1±7,9	74,8±8,2	72,9±5,7	<p>критерий Краске- ла-Уоллиса: p = 0,2 <i>f</i>-критерий: p 1-2 = 0,7 p 1-3 = 0,03 p 2-3 = 0,009</p>
Клинические проявления, характерные для СПКЯ				
Олиго/ановуляция, n (%)	31/117 (26,5%)	173/537 (32,2%)	0	<p><i>z</i>-критерий: p 1-2 = 0,2 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,0001</p>
Гиперандрогения, n (%)	22/101 (21,8%)	160/494 (32,4%)	3/45 (6,7%)	<p><i>z</i>-критерий: p 1-2 = 0,03 p 1-3 = 0,03 p 2-3 = 0,0003</p>
ПКЯ по УЗИ, n (%)	31/99 (31,3%)	184/484 (38,1%)	16/45 (35,5%)	<p><i>z</i>-критерий: p 1-2 = 0,2 p 1-3 = 0,6 p 2-3 = 0,7</p>
Гирсутизм, n (%)	22/101 (21,8%)	146/494 (29,5%)	3/45 (6,7%)	<p><i>z</i>-критерий: p 1-2 = 0,1 p 1-3 = 0,03 p 2-3 = 0,001</p>
Шкала FG, mean±SD	3,2±2,9	3,4±3,4	0,2±0,8	<p>критерий Краске- ла-Уоллиса: p = 0,001: p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,001 <i>f</i>-критерий: p 1-2 = 0,07 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,0001</p>
Акне, n (%)	14/100 (14,0%)	78/442 (17,6%)	0	<p><i>z</i>-критерий: p 1-2 = 0,4 p 1-3 = 0,008 p 2-3 = 0,002</p>
Алопеция, n (%)	8/92 (8,7%)	30/381 (7,9%)	0	<p><i>z</i>-критерий: p 1-2 = 0,8</p>

				p 1-3 = 0,04 p 2-3 = 0,05
--	--	--	--	------------------------------

По данным углубленного проспективного исследования миома матки при бесплодии ассоциирована с более низкой частотой гиперандрогении - 21,8% (95% ДИ: 14,78–30,85) против 32,4% (95% ДИ: 28,41–36,64) среди женщин, не имеющих миомы матки (p=0,04) при сопоставимой частоте олиго/ановуляции (26,5% (95% ДИ: 19,31–35,18) против 32,2% (95% ДИ: 28,41–36,28), p=0,2) и поликистозных изменений яичников по УЗИ - 31,3% (95% ДИ: 22,99–41,03) против 38,1% (95% ДИ: 33,81–42,42), p=0,2.

При анализе данных бесплодных женщин с миомой матки было выявлено, что недостаток индекса массы тела имеют 4 пациенток (3,9%), с ИМТ в пределах нормы выявлено 49 больных (48,1%). Избыток ИМТ определяется у 29 больных (28,4%) и ожирение диагностируется у 20 женщин с миомой матки (19,6%). В контрольной группе у фертильных женщин недостаток ИМТ выявлен у 1 женщины (2,4%), индекс массы тела в пределах нормы определяется у 32 женщин (76,2%). У 7 женщин с сохраненной фертильностью выявлен избыток ИМТ (16,7%) и у 2 женщин диагностируется ожирение (4,7%). Таким образом, различий по распределению женщин в зависимости от ИМТ в группах с миомой матки и фертильных женщин из группы контроля не было (все p>0,05).

Таблица 31 - Гормональные показатели у пациенток с миомой матки, в группе сравнения и контроля

Критерии	Бесплодные с миомой матки, n = 118	Бесплодные без миомы матки, n = 620	Контрольная группа, n = 45	Уровень значимости
	1	2	3	
Тестостерон общий, нмоль/л, mean±SD	2,3±1,2	2,6±1,8	1,9±0,8	критерий Краскела-Уоллиса: p = 0,1 f-критерий: pf1-2 = 0,0001

				<p>p 1-3 = 0,002 p 2-3 = 0,0001</p>
<p>ДГЭА - С, мкмоль/л, mean±SD</p>	4,3±3,2	4,1±2,6	4,5±0,1	<p><i>критерий Краске- ла-Уоллиса:</i> p = 0,6 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,04 p 1-3 = 0,003 p 2-3 = 0,004</p>
<p>ЛГ, мМЕ/мл, mean±SD</p>	5,7±3,8	7,5±7,1	6,8±1,1	<p><i>критерий Краске- ла-Уоллиса:</i> p = 0,002: p 1-2 = 0,02 p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,03 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,0001 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,0001</p>
<p>ФСГ, мМЕ/мл, mean±SD</p>	6,9±6,8	7,1±7,7	6,6±0,9	<p><i>критерий Краске- ла-Уоллиса:</i> p = 0,08 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,1 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,0001</p>
<p>Пролактин, мМЕ/мл, mean±SD</p>	491,9±297,7	489,8±337,3	324,9±145,1	<p><i>критерий Краске- ла-Уоллиса:</i> p = 0,002: p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,001 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,1 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,0001</p>
<p>17-ОН- прогестерон, нмоль/л, mean±SD</p>	2,3±1,9	2,3±1,7	1,5±0,6	<p><i>критерий Краске- ла-Уоллиса:</i> p = 0,001: p 1-3 = 0,04 p 2-3 = 0,001 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,2 p 1-3 = 0,0001 p 2-3 = 0,0001</p>

ТТГ, мМЕ/мл, mean±SD	2,1±0,9	1,9±0,9	2,2±0,7	<i>критерий Краске- ла-Уоллиса:</i> p = 0,06 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,5 p 1-3 = 0,2 p 2-3 = 0,04
Т4 св., пмоль/л mean±SD	14,6±3,6	14,6±5,4	15,5±3,6	<i>критерий Краске- ла-Уоллиса:</i> p = 0,2 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,03 p 1-3 = 0,9 p 2-3 = 0,002

По гормональному статусу значимые различия между бесплодными женщинами с наличием и отсутствием миомы матки выявлены только по ДГЭА-С и ЛГ: концентрации ДГЭА-С выше у бесплодных с миомой матки (p=0,04), а концентрации ЛГ, наоборот, выше у женщин без миомы матки (p=0,02).

Таблица 32 - Общая характеристика пациенток различных этнических групп с миомой матки и в группе сравнения

Критерии	Европеиды с бесплодием		Азиатки с бесплодием		Уровень значимости
	С миомой матки, n = 91	Без миомы матки, n = 540	С миомой матки, n = 27	Без миомы матки, n = 80	
	1	2	3	4	
Социо-демографические данные					
Возраст, лет, mean±SD	32,1±4,4	28,5±5,1	34,3±4,3	30,2±4,5	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,001 p 1-3 = 0,02 p 3-4 = 0,001 p 2-4 = 0,002 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,08 p 1-3 = 0,9 p 3-4 = 0,7

					p 2-4 = 0,2
Образование: среднее средне-специальн. незаконч. высшее высшее	1/31 (3,2%) 6/31 (19,4%) 2/31 (6,5%) 22/31 (70,9%)	17/174 (9,8%) 53/174 (30,4%) 20/174 (11,5%) 84/174 (48,3%)	0 5/25 (20,0%) 1/25 (4,0%) 19/25 (76,0%)	5/74 (6,8%) 23/74 (31,1%) 1/74 (1,3%) 45/74 (60,8%)	<i>критерий хи-квадрат:</i> p 1-2 = 0,13 p 1-3 = 0,8 p 3-4 = 0,3 p 2-4 = 0,04
Семейный статус: замужем гражданский брак незамужем	23/29 (79,3%) 6/29 (20,7%) 0	106/160 (66,2%) 52/160 (32,5%) 2/160 (1,3%)	13/17 (76,5%) 0 4/17 (23,5%)	35/53 (66,1%) 0 18/53 (33,9%)	<i>критерий хи-квадрат:</i> p 1-2 = 0,4 p 1-3 = 0,8 p 3-4 = 0,4 p 2-4 = 0,7
Социальный статус: студентка служащая предприниматель руководитель рабочая домохозяйка безработная	1/31 (3,2%) 23/31 (74,2%) 0 0 3/31 (9,6%) 2/31 (6,5%) 2/31 (6,5%)	6/169 (3,6%) 105/169 (62,1%) 5/169 (2,9%) 3/169 (1,8%) 29/169 (17,2%) 13/169 (7,7%) 8/169 (4,7%)	0 23/25 (92,0%) 1/25 (4,0%) 0 0 1/25 (4,0%) 0	1/75 (1,3%) 47/75 (62,7%) 2/75 (3,6%) 1/75 (1,3%) 13/75 (17,4%) 10/75 (13,4%) 1/75 (1,3%)	<i>критерий хи-квадрат:</i> p 1-2 = 0,7 p 1-3 = 0,2 p 3-4 = 0,2 p 2-4 = 0,6
Доход, руб., mean±SD	25375,0± 9342,8	23334,1± 12910,3	26000,0± 7557,2	29059,4± 18125,8	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,2 p 1-3 = 0,8 p 3-4 = 0,7 p 2-4 = 0,1 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,08 p 1-3 = 0,5 p 3-4 = 0,009 p 2-4 = 0,01
Менструальная функция и репродуктивный анамнез					
Возраст menarhae, лет, mean±SD	12,9±1,2	13,1±1,4	12,9±0,9	13,3±1,3	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,7 p 1-3 = 0,8 p 3-4 = 0,2 p 2-4 = 0,1 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,2 p 1-3 = 0,3

					p 3-4 = 0,2 p 2-4 = 0,6
Беременности, mean±SD	1,2±1,5	0,6±0,9	1,6±1,1	1,1±1,1	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,005 p 1-3 = 0,03 p 3-4 = 0,09 p 2-4 = 0,001 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,001 p 1-3 = 0,04 p 3-4 = 0,8 p 2-4 = 0,3
Минимальная продолжительность м/цикла, дни, mean±SD	28,6±2,2	27,7±3,3	26,7±2,2	26,8±5,2	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,08 p 1-3 = 0,02 p 3-4 = 0,5 p 2-4 = 0,07 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,0003 p 1-3 = 0,9 p 3-4 = 0,0001 p 2-4 = 0,0001
Максимальная продолжительность м/цикла, дни, mean±SD	38,5±23,5	48,6±38,3	30,1±3,6	66,18±94,9	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,2 p 1-3 = 0,02 p 3-4 = 0,2 p 2-4 = 0,2 <i>f-критерий:</i> p 1-2 = 0,0001 p 1-3 = 0,0001 p 3-4 = 0,0001 p 2-4 = 0,0001

Как видно из таблицы 32, средний возраст женщин с миомой матки значительно выше, чем у таковых без миомы матки независимо от этнической принадлежности. Однако нарушения менструального цикла более выражены у женщин с миомой матки европеоидной расы: максимальная и минимальная

продолжительность менструального цикла значимо выше, чем у азиаток (оба $p=0,002$).

Таблица 33 - Клиническая характеристика пациенток различных этнических групп с миомой матки и в группе сравнения

Критерии	Европеоиды с бесплодием		Азиатки с бесплодием		Уровень значимости
	С миомой матки, n = 91	Без миомы матки, n = 540	С миомой матки, n = 27	Без миомы матки, n = 80	
	1	2	3	4	
Объективные данные					
ИМТ, кг/м ² , mean±SD	25,9±5,4	24,8±5,3	23,8±4,9	23,7±4,4	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,07 p 1-3 = 0,1 p 3-4 = 0,8 p 2-4 = 0,1 <i>f-критерий :</i> p 1-2 = 0,8 p 1-3 = 0,7 p 3-4 = 0,4 p 2-4 = 0,04
ИМТ менее 18 ИМТ от 18 до 24 ИМТ от 25 до 30 ИМТ выше 30	2/76 (2,6%) 35/76 (46,1%) 22/76 (28,9%) 17/76 (22,4%)	15/404 (3,7%) 231/404 (57,2%) 91/404 (22,5%) 67/404 (16,6%)	2/24 (8,3%) 14/24 (58,4%) 6/24 (25,0%) 2/24 (8,3%)	2/74 (2,7%) 44/74 (59,5%) 22/74 (29,7%) 6/74 (8,1%)	<i>критерий хи-квадрат:</i> p 1-2 = 0,3 p 1-3 = 0,2 p 3-4 = 0,7 p 2-4 = 0,2
АД систол., мм рт.ст., mean±SD	115,8±13,4	115,9±11,6	112,5±11,8	111,0±12,3	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,7 p 1-3 = 0,6 p 3-4 = 0,7 p 2-4 = 0,06 <i>f-критерий :</i> p 1-2 = 0,1 p 1-3 = 0,6 p 3-4 = 0,9 p 2-4 = 0,6
АД диастол., мм рт.ст.,	74,7±8,2	74,7±8,3	76,2±7,2	75,7±8,1	<i>критерий Манна-Уитни:</i>

mean±SD					<p>p 1-2 = 0,9 p 1-3 = 0,6 p 3-4 = 0,7 p 2-4 = 0,5 <i>f-критерий</i> : p 1-2 = 0,9 p 1-3 = 0,5 p 3-4 = 0,7 p 2-4 = 0,8</p>
Клинические проявления, характерные для СПКЯ					
Олиго/ановуляция, n (%)	26/90 (28,9%)	141/457 (30,9%)	3/25 (12,0)	31/79 (39,2%)	<i>z-критерий</i> : p 1-2 = 0,7 p 1-3 = 0,09 p 3-4 = 0,01 p 2-4 = 0,1
Гиперандрогения, n (%)	20/74 (27,1%)	143/415 (34,5%)	2/25 (8,0%)	17/78 (21,8%)	<i>z-критерий</i> : p 1-2 = 0,2 p 1-3 = 0,05 p 3-4 = 0,1 p 2-4 = 0,03
ПКЯ по УЗИ, n (%)	25/86 (29,1%)	164/435 (37,7%)	5/11 (45,5%)	19/48 (39,6%)	<i>f-критерий</i> : p 1-2 = 0,1 p 1-3 = 0,3 p 3-4 = 0,7 p 2-4 = 0,8
Гирсутизм, n (%)	20/74 (27,1%)	133/415 (32,1%)	2/25 (8,0%)	13/78 (16,7%)	<i>z-критерий</i> : p 1-2 = 0,4 p 1-3 = 0,05 p 3-4 = 0,3 p 2-4 = 0,006
Шкала FG, mean±SD	3,6±2,5	3,8±3,4	0	0,23±0,9	<i>критерий Манна-Уитни</i> : p 1-2 = 0,8 p 1-3 = 0,001 p 3-4 = 0,6 p 2-4 = 0,001 <i>f-критерий</i> : p 1-2 = 0,0001 p 2-4 = 0,0001
Акне, n (%)	13/80 (16,3%)	72/379 (19,0%)	1/18 (5,6%)	6/62 (9,7%)	<i>z-критерий</i> : p 1-2 = 0,5 p 1-3 = 0,2 p 3-4 = 0,6

					p 2-4 = 0,07
Алопеция, n (%)	7/65 (10,8%)	29/303 (9,6%)	0	0	z-критерий : p 1-2 = 0,7
СПКЯ n(%)	12/63 (19,0%)	113/347 (32,6)	2/9 (22,2%)	11/51 (21,6%)	критерий хи- квадрат: p 1-2 = 0,03 p 1-3 = 0,5 p 3-4 = 0,9 p 2-4 = 0,1
Фенотип А	3/63 (4,7%)	36/347 (10,4)	0	1/51 (1,9%)	
Фенотип В	2/63 (3,2%)	18/347 (5,2%)	0	5/51 (9,8%)	
Фенотип С	5/63 (7,9%)	31/347 (8,9%)	1/7 (14,3%)	1/51 (1,9%)	
Фенотип D	2/63 (3,2%)	28/347 (8,1%)	1/7 (14,3%)	4/51 (7,8%)	
Структура СПКЯ	12 (100%)	113 (100%)	2 (100%)	11 (100%)	критерий хи- квадрат: p 1-2 = 0,7 p 1-3 = 0,6 p 3-4 = 0,4 p 2-4 = 0,04
Фенотип А	3/12 (25,0%)	36/113(31,9%)	0	1/11 (9,1%)	
Фенотип В	2/12 (16,7%)	18/113(15,9%)	0	5/11 (45,4%)	
Фенотип С	5/12 (41,6%)	31/113(27,4%)	1/2 (50,0%)	1/11 (9,1%)	
Фенотип D	2/12 (16,7%)	28/113(24,8%)	1/2 (50,0%)	4/11 (36,4%)	

Для бесплодных женщин азиатской расы, имеющих миому матки, характерна меньшая частота ановуляции в сравнении с пациентками без миомы - 12% (95% ДИ: 4,17–29,96) против 39,2% (95% ДИ: 29,91–50,28) (p=0,01), тогда как у европеоидов частота ановуляции не зависела от наличия или отсутствия миом – 28,9% (95% ДИ: 20,51–39,11) против 30,9% (95% ДИ: 26,79–35,24), p=0,7. У европеоидов зарегистрированы более низкие значения среднего балла оценки гирсутизма по шкале Ферримана-Галвея при наличии миомы матки, чем при ее отсутствии (3,6±2,5 и 3,8±3,4, соответственно, p=0,001), тогда как у азиаток данная закономерность не выявлена.

Таблица 34 - Гормональные показатели у пациенток различных этнических групп с миомой матки и в группе сравнения

Критерии	Европеоиды с бесплодием		Азиатки с бесплодием		Уровень значимости (критерий Манна-Уитни)
	С миомой матки, n = 91	Без миомы матки, n = 540	С миомой матки, n = 27	Без миомы матки, n = 80	
	1	2	3	4	
Tс общий, нмоль/л, mean±SD	2,5±1,3	2,7±1,9	1,7±0,8	2,2±1,5	p 1-2 = 0,9 p 1-3 = 0,004 p 3-4 = 0,5

					p 2-4 = 0,01
ДГЭА - С, мкмоль/л, mean±SD	4,6±3,3	4,2±2,7	2,2±0,8	4,9±3,2	p 1-2 = 0,5 p 1-3 = 0,04 p 3-4 = 0,07 p 2-4 = 0,003
ЛГ, мМЕ/мл, mean±SD	5,6±3,8	7,3±7,1	5,7±3,1	8,2±7,5	p 1-2 = 0,06 p 1-3 = 0,6 p 3-4 = 0,04 p 2-4 = 0,01
ФСГ, мМЕ/мл, mean±SD	5,9±2,5	6,8±6,7	8,9±11,9	8,5±11,5	p 1-2 = 0,5 p 1-3 = 0,07 p 3-4 = 0,4 p 2-4 = 0,002
Пролактин, мМЕ/мл, mean±SD	465,7± 271,6	479,3± 333,3	568,9± 361,5	527,6± 345,5	p 1-2 = 0,9 p 1-3 = 0,3 p 3-4 = 0,7 p 2-4 = 0,1
17-ОН-прогестерон, нмоль/л, mean±SD	2,4±2,1	2,4±1,8	1,6±0,9	2,3±2,2	p 1-2 = 0,3 p 1-3 = 0,2 p 3-4 = 0,9 p 2-4 = 0,001
ТТГ, мМЕ/мл, mean±SD	2,1±0,9	1,9±0,9	1,9±0,9	2,1±1,2	p 1-2 = 0,3 p 1-3 = 0,9 p 3-4 = 0,6 p 2-4 = 0,5
Т4 св., пмоль/л mean±SD	13,8±3,4	14,5±2,2	16,4±3,3	15,1±2,7	p 1-2 = 0,32 p 1-3 = 0,001 p 3-4 = 0,02 p 2-4 = 0,002

Как показано в таблице 34, концентрации общего тестостерона и ДГЭА-С значимо выше у женщин с миомой матки у женщин европеоидной расы по сравнению с азиатками (p=0,004 и p=0,04, соответственно). При этом концентрации свободного Т4, наоборот, значимо выше у представительниц азиатской расы с миомой матки по сравнению с европеоидами (p=0,001).

Таблица 35 - Общая характеристика пациенток различных этнических групп с миомой матки и в группе контроля

Критерии	Европеиды (русские)		Азиатки (бурятки)		Уровень значимости
	С миомой матки, n = 91	Контроль, n = 24	С миомой матки, n = 27	Контроль, n = 21	
	1	2	3	4	
Социо-демографические данные					
Возраст, лет, mean±SD	32,1±4,4	25,5±5,9	34,3±4,3	27,6±8,1	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,001 p 1-3 = 0,02 p 3-4 = 0,003 p 2-4 = 0,5 <i>f-критерий :</i> p 1-2 = 0,05 p 1-3 = 0,9 p 3-4 = 0,004 p 2-4 = 0,2
Образование: среднее средне-специальн. незаконч. высшее высшее	1/31 (3,2%) 6/31 (19,4%) 2/31 (6,5%) 22/31 (70,9%)	3/20 (15,0%) 5/20 (25,0%) 4/20 (20,0%) 8/20 (40,0%)	0 5/25 (20,0%) 1/25 (4,0%) 19/25 (76,0%)	2/21 (9,5%) 2/21 (9,5%) 6/21 (28,6%) 11/21 (52,4%)	<i>критерий хи-квадрат:</i> p 1-2 = 0,1 p 1-3 = 0,8 p 3-4 = 0,03 p 2-4 = 0,5
Семейный статус: замужем гражданский брак незамужем	23/29 (79,3%) 0 6/29 (20,7%)	10/20 (50,0%) 8/20 (40,0%) 2/20 (10,05)	13/17 (76,5%) 0 4/17 (23,5%)	12/21 (57,1%) 0 9/21 (42,9%)	<i>критерий хи-квадрат:</i> p 1-2 = 0,05 p 1-3 = 0,8 p 3-4 = 0,2 p 2-4 = 0,3
Социальный статус: студентка служащая предприниматель руководитель рабочая домохозяйка безработная	1/31 (3,2%) 23/31 (74,2%) 0 0 3/31 (9,6%) 2/31 (6,5%) 2/31 (6,5%)	3/21 (14,3%) 8/21 (38,1%) 1/21 (4,8%) 1/21 (4,8%) 3/21 (14,3%) 3/21 (14,3%) 2/21 (9,4%)	0 23/25 (92,0%) 1/25 (4,0%) 0 0 1/25 (4,0%) 0	6/20 (30,0%) 7/20 (35,0%) 1/20 (5,0%) 1/20 (5,0%) 1/20 (5,0%) 2/20 (10,0%) 2/20 (10,0%)	<i>критерий хи-квадрат:</i> p 1-2 = 0,2 p 1-3 = 0,2 p 3-4 = 0,005 p 2-4 = 0,9
Доход, руб., mean±SD	25375,0± 9342,8	27950,0± 16822,5	26000,0± 7557,2	20111,1± 7910,4	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,9

					<p>p 1-3 = 0,8 p 3-4 = 0,07 p 2-4 = 0,1 <i>f-критерий</i> : p 1-2 = 0,008 p 1-3 = 0,5 p 3-4 = 0,9 p 2-4 = 0,002</p>
Менструальная функция и репродуктивный анамнез					
Возраст менархе, лет, mean±SD	12,9±1,2	12,8±1,2	12,9±0,9	13,3±1,3	<p><i>критерий Манна-Уитни</i>: p 1-2 = 0,7 p 1-3 = 0,8 p 3-4 = 0,4 p 2-4 = 0,4 <i>f-критерий</i> : p 1-2 = 0,9 p 1-3 = 0,3 p 3-4 = 0,2 p 2-4 = 0,5</p>
Беременности, mean±SD	1,1±1,6	2,6±1,6	1,6±1,1	2,6±1,5	<p><i>критерий Манна-Уитни</i>: p 1-2 = 0,001 p 1-3 = 0,03 p 3-4 = 0,04 p 2-4 = 0,9 <i>f-критерий</i> : p 1-2 = 0,9 p 1-3 = 0,04 p 3-4 = 0,09 p 2-4 = 0,8</p>
Минимальная продолжительность м/цикла, дни, mean±SD	28,5±2,2	26,9±1,6	26,7±2,2	25,9±3,1	<p><i>критерий Манна-Уитни</i>: p 1-2 = 0,001 p 1-3 = 0,002 p 3-4 = 0,3 p 2-4 = 0,1 <i>f-критерий</i> : p 1-2 = 0,1 p 1-3 = 0,9 p 3-4 = 0,1 p 2-4 = 0,004</p>
Максимальная продолжительность	38,4±23,5	30,4±1,8	30,1±3,6	29,9±3,1	<p><i>критерий Манна-Уитни</i>:</p>

м/цикла, дни, mean±SD					<p>p 1-2 = 0,2 p 1-3 = 0,02 p 3-4 = 0,8 p 2-4 = 0,5</p> <p><i>f-критерий :</i> p 1-2 = 0,0001 p 1-3 = 0,0001 p 3-4 = 0,5 p 2-4 = 0,02</p>
--------------------------	--	--	--	--	---

Бесплодные женщины с миомой матки независимо от этнической принадлежности достоверно старше женщин из группы контроля (p=0,001 и p=0,003, соответственно). При этом по социальному статусу, уровню дохода, возрасту менархе во всех исследуемых группах значимых различий не выявлено (все p>0,05).

Таблица 36 - Клиническая характеристика пациенток различных этнических групп с миомой матки и в группе контроля

Критерии	Европеиды (русские)		Азиатки (бурятки)		Уровень значимости
	С миомой матки, n = 91	Контроль, n = 24	С миомой матки, n = 27	Контроль, n = 21	
	1	2	3	4	
Объективные данные					
ИМТ, кг/м ² , mean±SD	25,9±5,4	22,5±3,7	23,8±4,9	22,8±3,1	<p><i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,005 p 1-3 = 0,1 p 3-4 = 0,4 p 2-4 = 0,4</p> <p><i>f-критерий :</i> p 1-2 = 0,07 p 1-3 = 0,7 p 3-4 = 0,04 p 2-4 = 0,4</p>
ИМТ менее 18	2/76 (2,6%)	0	2/24 (8,3%)	1/21 (4,8%)	<p><i>критерий хи-квадрат:</i> p 1-2 = 0,08 p 1-3 = 0,3</p>
ИМТ от 18 до 24	35/76 (46,1%)	16/21 (76,2%)	14/24 (58,4%)	16/21 (76,1%)	
ИМТ от 25 до 30	22/76 (28,9%)	4/21 (19,1%)	6/24 (25,0%)	3/21 (14,3%)	
	17/76 (22,4%)	1/21 (4,7%)	2/24 (8,3%)	1/21 (4,8%)	

ИМТ выше 30					p 3-4 = 0,6 p 2-4 = 0,7
АД систол., мм рт.ст., mean±SD,	115,8±13,4	108,3±12,1	112,5±11,8	104,1±11,2	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,08 p 1-3 = 0,6 p 3-4 = 0,07 p 2-4 = 0,3 <i>f-критерий :</i> p 1-2 = 0,6 p 1-3 = 0,6 p 3-4 = 0,8 p 2-4 = 0,7
АД диастол., мм рт.ст., mean±SD,	74,7±8,2	73,5±5,9	76,3±7,2	72,3±5,6	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,5 p 1-3 = 0,5 p 3-4 = 0,1 p 2-4 = 0,5 <i>f-критерий :</i> p 1-2 = 0,1 p 1-3 = 0,5 p 3-4 = 0,3 p 2-4 = 0,8
Клинические проявления, характерные для СПКЯ					
Олиго/ановуляция, n (%)	26/90 (28,9%)	0	3/25 (12,0)	0	<i>z-критерий :</i> p 1-2 = 0,003 p 1-3 = 0,08 p 3-4 = 0,1
Гиперандрогения, n (%)	20/74 (27,1%)	2/24 (8,3%)	2/25 (8,0%)	1/21 (4,7%)	<i>z-критерий :</i> p 1-2 = 0,05 p 1-3 = 0,05 p 3-4 = 0,6 p 2-4 = 0,6
ПКЯ по УЗИ, n (%)	25/86 (29,1%)	12/24 (50,0%)	5/11 (45,5%)	4/21 (19,1%)	<i>z-критерий :</i> p 1-2 = 0,05 p 1-3 = 0,2 p 3-4 = 0,1 p 2-4 = 0,03
Гирсутизм, n (%)	20/74 (27,1%)	2/24 (8,3%)	2/25 (8,0%)	1/21 (4,7%)	<i>z-критерий :</i> p 1-2 = 0,06 p 1-3 = 0,05 p 3-4 = 0,6 p 2-4 = 0,6

Шкала FG, mean±SD	3,6±2,5	0,4±1,1	0	0	<i>критерий Манна-Уитни:</i> p 1-2 = 0,001 p 1-3 = 0,001 p 3-4 = 0,9 p 2-4 = 0,4 <i>f-критерий :</i> p 1-2 = 0,001
Акне, n (%)	13/80 (16,3%)	0	1/18 (5,6%)	0	<i>z-критерий :</i> p 1-2 = 0,03 p 1-3 = 0,2 p 3-4 = 0,2
Алопеция, n (%)	7/65 (10,8%)	0	0	0	<i>z-критерий :</i> p 1-2 = 0,09

При оценке клинической характеристики пациенток различных этнических групп с миомой матки и в группе контроля выявлено, что ИМТ значимо выше у женщин европеоидной расы с миомой матки по сравнению с женщинами группы контроля ($p=0,005$), при этом среди азиаток с миомой матки и в контрольной группе значимых различий по ИМТ не выявлено ($p=0,4$).

Таблица 37 - Гормональные показатели у пациенток различных этнических групп с миомой матки и в группе контроля

Критерии	Европеоиды (русские)		Азиатки (бурятки)		Уровень значимости (критерий Манна-Уитни)
	С миомой матки, n = 91	Контроль, n = 24	С миомой матки, n = 27	Контроль, n = 21	
	1	2	3	4	
Тестостерон общий, нмоль/л, mean±SD	2,5±1,3	1,9±0,8	1,7±0,8	1,8±0,8	p 1-2 = 0,06 p 1-3 = 0,004 p 3-4 = 0,7 p 2-4 = 0,6
ДГЭА - С, мкмоль/л, mean±SD	4,6±3,3	4,5±0,1	2,2±0,8	2,1±0,9	p 1-2 = 0,3 p 1-3 = 0,04 p 3-4 = 0,8 p 2-4 = 0,09
ЛГ, мМЕ/мл, mean±SD	5,6±3,8	6,7±0,8	5,7±3,1	6,9±1,2	p 1-2 = 0,001 p 1-3 = 0,3 p 3-4 = 0,02

					p 2-4 = 0,3
ФСГ, мМЕ/мл, mean±SD	5,9±2,5	6,7±1,1	8,9±11,9	6,5±0,7	p 1-2 = 0,02 p 1-3 = 0,07 p 3-4 = 0,5 p 2-4 = 0,6
Пролактин, мМЕ/мл, mean±SD	465,7± 271,6	321,3± 149,9	568,9± 361,5	328,9± 142,7	p 1-2 = 0,01 p 1-3 = 0,2 p 3-4 = 0,01 p 2-4 = 0,9
17-ОН-прогестерон, нмоль/л, mean±SD	2,4±2,1	1,4±0,6	1,6±0,9	1,5±0,6	p 1-2 = 0,04 p 1-3 = 0,2 p 3-4 = 0,9 p 2-4 = 0,6
ТТГ, мМЕ/мл, mean±SD	2,1±0,9	2,4±0,7	1,9±0,9	1,9±0,7	p 1-2 = 0,05 p 1-3 = 0,9 p 3-4 = 0,7 p 2-4 = 0,06
Т4 св., пмоль/л, mean±SD	13,8±3,4	15,7±3,7	16,4±3,3	15,2±3,6	p 1-2 = 0,04 p 1-3 = 0,001 p 3-4 = 0,05 p 2-4 = 0,7

При оценке гормонального статуса у женщин с миомой с женщинами из группы контроля выявлено, что у женщин европеоидной расы с миомой матки концентрации гонадотропинов значимо ниже ($p=0,001$ и $p=0,02$, соответственно), а концентрации 17-ОН-прогестерона значимо выше ($p=0,04$), чем у женщин контрольной группы. При этом у женщин азиатской расы в исследуемых группах достоверных различий по этим гормонам не выявлено (все $p>0,05$).

5.3 Результаты многофакторного анализа ассоциаций между СПКЯ и миомой матки у женщин с бесплодием

Для подтверждения полученных нами данных о том, что СПКЯ у обследованных женщин с бесплодием отрицательно ассоциирован с миомой матки и оценки других факторов, которые могут влиять на эту ассоциацию, был проведен многофакторный анализ с использованием нескорректированных и скорректированных моделей логистической регрессии.

Результаты моделирования представлены в виде значений отношения шансов (OR) и 95% доверительных интервалов (ДИ) для факторов, которые рассматривались как потенциально значимые относительно тестируемых гипотез и для оценки их вклада в реализацию риска/анти-риска.

Выбор факторов был основан на собственных результатах и литературных данных, которые свидетельствуют о том, что на возникновение миомы матки может влиять этническая принадлежность, возраст, возраст менархе, использование КОК, тип бесплодия, курение, употребление алкоголя, образование, семейное положение, ИМТ.

В исходной модели, не скорректированной по потенциальным кофакторам, отношение шансов составило 0,44 (95% ДИ: 0,22-0,89), что подтвердило снижение вероятности обнаружения миомы матки у пациенток с СПКЯ ($p=0,02$).

В модели логистической регрессии 1, скорректированной по возрасту, ИМТ и этнической принадлежности, также продемонстрировано значение СПКЯ, как фактора, снижающего риск миомы матки (ОШ=0,43; 95% ДИ: 0,21-0,89; $p=0,02$), при существенном влиянии возрастного фактора: возраст ≥ 30 лет положительно ассоциирован с реализацией протекторного действия СПКЯ относительно риска развития миомы матки с ОШ=4,9 (95% ДИ: 2,8-8,6), $p=0,0001$. При этом влияние категорий значений ИМТ и этнической принадлежности было незначительно ($p=0,3$ и $p=0,2$, соответственно).

В модели логистической регрессии 2, наряду с поправкой на возраст, индекс массы тела, этническую принадлежность, были учтены прочие формы эндокринного бесплодия, которые являются критериями исключения СПКЯ (гипотиреоз, гиперпролактинемия, гипергонадотропный гипогонадизм, врожденная гиперплазия коры надпочечников) и изолированная олигоановуляция. В данной модели также продемонстрирована значимость влияния СПКЯ, как фактора, снижающего риск миомы матки с ОШ=0,43 (95% ДИ: 0,19-0,97; $p=0,04$), и положительный вклад в реализацию этого воздействия возрастного (возраст ≥ 30 лет) фактора с ОШ=4,9 (95% ДИ: 2,8-8,7, $p<0,0001$). Прочие факторы (ИМТ, этническая принадлежность, изолированная олиго/ановуляция, гипотиреоз, гиперпролактинемия, гипергонадотропный гипогонадизм, ВДКН, гипогонадотропный гипогонадизм) дополнительного воздействия не оказывали: $p=0,20$; 0,24; 0,58; 0,58; 0,86; 0,52; 0,1 и 0,59, соответственно.

При создании следующей модели логистической регрессии (Модель 3) проведена корректировка с учетом не только возраста, ИМТ и этнической принадлежности пациенток с бесплодием, но и возраста менархе, паритета, использования КОК и формы бесплодия (первичного или вторичного). В данной модели также подтверждена отрицательная ассоциация СПКЯ и миомы матки (ОШ=0,33; 95% ДИ: 0,13-0,8; $p=0,01$), с существенным вкладом возраста (ОШ=3,21; 95% ДИ: 1,58-6,53; $p=0,001$). Существенного влияния остальных факторов (ИМТ, этническая принадлежность, возраст менархе, использование КОК, форма бесплодия, паритет) установлено не было ($p=0,21$; 0,43; 0,72; 0,23; 0,19; 0,66 и 0,23, соответственно).

При создании 4-й модели логистической регрессии учитывали потенциальное влияние на риск миомы в зависимости от наличия или отсутствия СПКЯ, наряду с возрастом, ИМТ и расой, таких потенциально значимых факторов, как потребление алкоголя и курение. В 5-й модели проводилась корректировка с учетом возраста, ИМТ и расы, а также - образования, семейного положения и профессии. Обе модели демонстрировали отрицательную ассо-

циацию СПКЯ и миомы матки (ОШ 0,4; 95% ДИ: 0,19-0,85; $p=0,02$ для модели 4 и ОШ=0,43; 95% ДИ: 0,2-0,89; $p=0,02$ для модели 5) с положительным вкладом возрастного фактора в реализацию данной ассоциации (ОШ=4,94; 95% ДИ: 2,8-8,7; $p<0,0001$ для модели 4 и ОШ=4,68; 95% ДИ: 2,65-8,27; $p<0,0001$ для модели 5), при отсутствии влияния таких факторов, как ИМТ ($p=0,21$ и $p=0,16$) и раса ($p=0,14$ и $p=0,1$ соответственно), а также употребление алкоголя ($p=0,27$), курение ($p=0,96$), уровень образования ($p=0,39$), семейное положение ($p=0,72$) и профессия ($p=0,7$).

Таким образом, ни один из оцененных нами факторов, за исключением возраста, не имеет существенного влияния на модели. Во всех моделях показана роль СПКЯ, как протективного фактора относительно риска миомы матки у женщин с бесплодием (рис. 13).

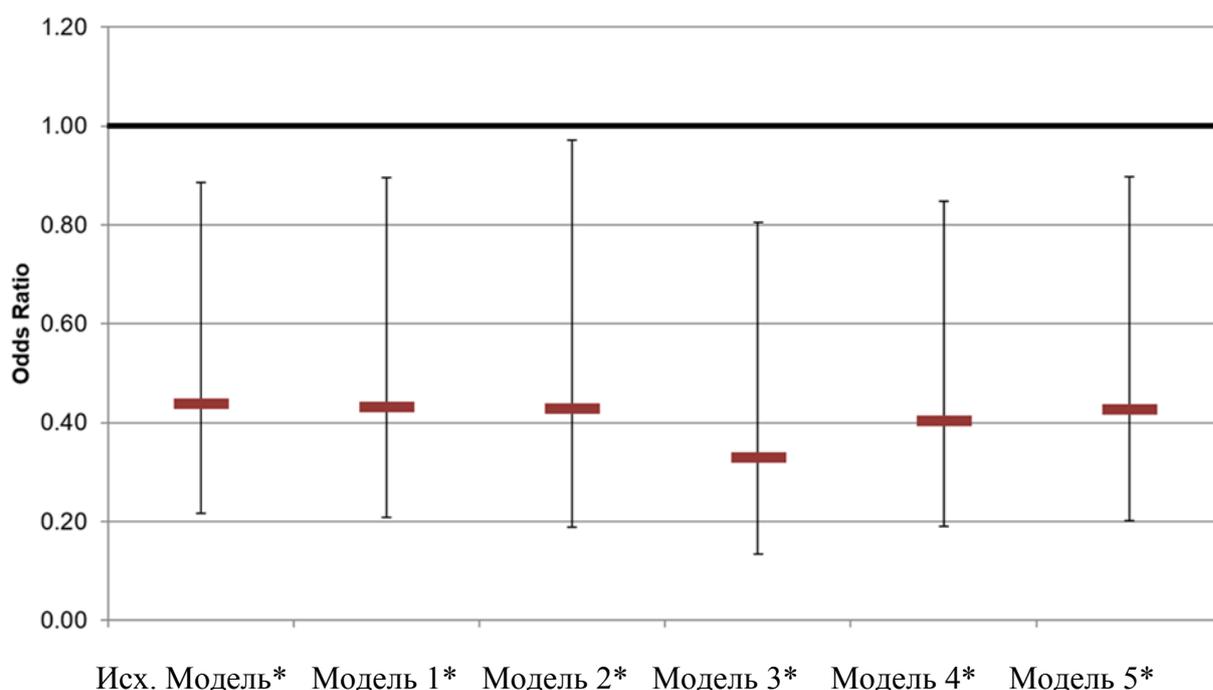


Рис. 13 - Ассоциации миомы матки и СПКЯ (* $p<0,05$)

Далее была проведена оценка ассоциаций миомы матки с основными клиническими составляющими СПКЯ (гиперандрогенией, гирсутизмом, олиго/ановуляцией и ПКЯ по УЗИ) с учетом дополнительных факторов, которые

потенциально могут воздействовать на наличие и/или характер этих ассоциаций.

При оценке влияния гиперандрогенемии в исходной модели, не скорректированной по потенциальным кофакторам, отношение шансов составило 0,44 (95% ДИ: 0,19-1,01), что свидетельствует о снижении вероятности обнаружения миомы матки у пациенток с ГА ($p=0,05$), однако в модели логистической регрессии 1, скорректированной по возрасту, ИМТ и этнической принадлежности, значение СПКЯ, как фактора, снижающего риск миомы матки, не подтверждено (ОШ=0,49; 95% ДИ: 0,21-1,16; $p=0,1$), при существенном влиянии возрастного фактора: ОШ=4,7 (95% ДИ: 2,7-8,3; $p<0,0001$). При этом влияние категорий значений ИМТ и этнической принадлежности было несущественно ($p=0,32$ и $p=0,26$, соответственно). Во второй модели логистической регрессии, наряду с поправкой на возраст, индекс массы тела, этническую принадлежность, были учтены прочие формы эндокринного бесплодия, которые являются критериями исключения СПКЯ (гипотиреоз, гиперпролактинемия, гипергонадотропный гипогонадизм, врожденная гиперплазия коры надпочечников) и изолированная олиго/ановуляция. В данной модели значимости влияния ГА, как фактора снижения риска миомы матки, не продемонстрировано (ОШ=0,48 (95% ДИ: 0,2-1,17; $p=0,11$), за счет воздействия возрастного (возраст ≥ 30 лет) фактора с ОШ=4,8 (95% ДИ: 2,8-8,5, $p<0,0001$). Прочие факторы (ИМТ, этническая принадлежность, изолированная олиго/ановуляция, гипотиреоз, гиперпролактинемия, гипергонадотропный гипогонадизм, ВДКН, гипогонадотропный гипогонадизм) дополнительного воздействия не оказывали: $p=0,26$; 0,23; 0,79; 0,4; 0,77; 0,59; 0,07 и 0,28, соответственно (рис 14).

При проведении корректировки с учетом не только возраста, ИМТ и этнической принадлежности пациенток с бесплодием, но и возраста менархе, паритета, использования КОК и формы бесплодия (первичного или вторичного) в 3-й модели логистической регрессии ассоциации между наличием ГА и миомы матки не обнаружено (ОШ=0,41; 95% ДИ: 0,14-1,13; $p=0,09$), с суще-

ственным «искажающим» вкладом возрастного фактора (ОШ=3,1; 95% ДИ 1,59-6,59; $p=0,001$).

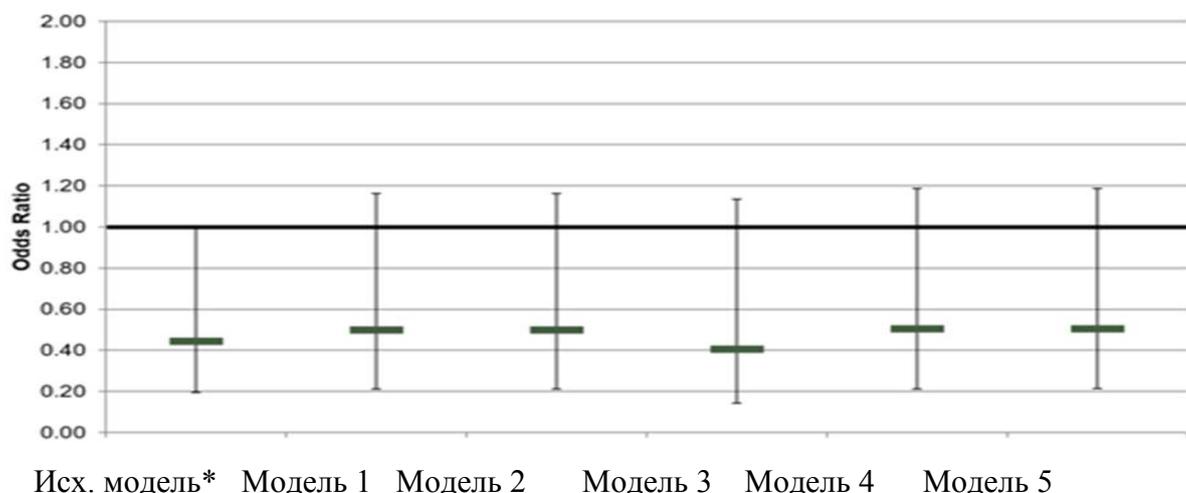


Рис. 14 - Ассоциации миомы матки и гиперандрогенемии (* $p=0,05$)

Существенного влияния остальных факторов (ИМТ, этническая принадлежность, возраст менархе, паритет, использование КОК, форма бесплодия) установлено не было ($p=0,24$; $0,27$; $0,74$; $0,09$; $0,19$ и $0,99$, соответственно). На отсутствие значимых ассоциаций между ГА и миомой матки в моделях 4 и 5 (ОШ=0,5; 95% ДИ: 0,2-1,19; $p=0,12$ и ОШ=0,5; 95% ДИ: 0,2-1,19; $p=0,12$, соответственно) влияние оказывал только возрастной фактор (ОШ=4,9; 95% ДИ: 2,8-8,5; $p<0,0001$, и ОШ=4,6; 95% ДИ: 2,6-8,2; $p<0,0001$).

Значимых ассоциаций миомы матки с другими клиническими составляющими СПКЯ (гирсутизмом, олиго-ановуляцией и ПКЯ по УЗИ) нами установлено не было (все $p>0,05$) (рис 15-17). При этом среди дополнительных факторов, которые потенциально могут воздействовать на наличие и/или характер этих ассоциаций, существенное влияние во всех моделях оказывал только возрастной фактор (все $p<0,001$).

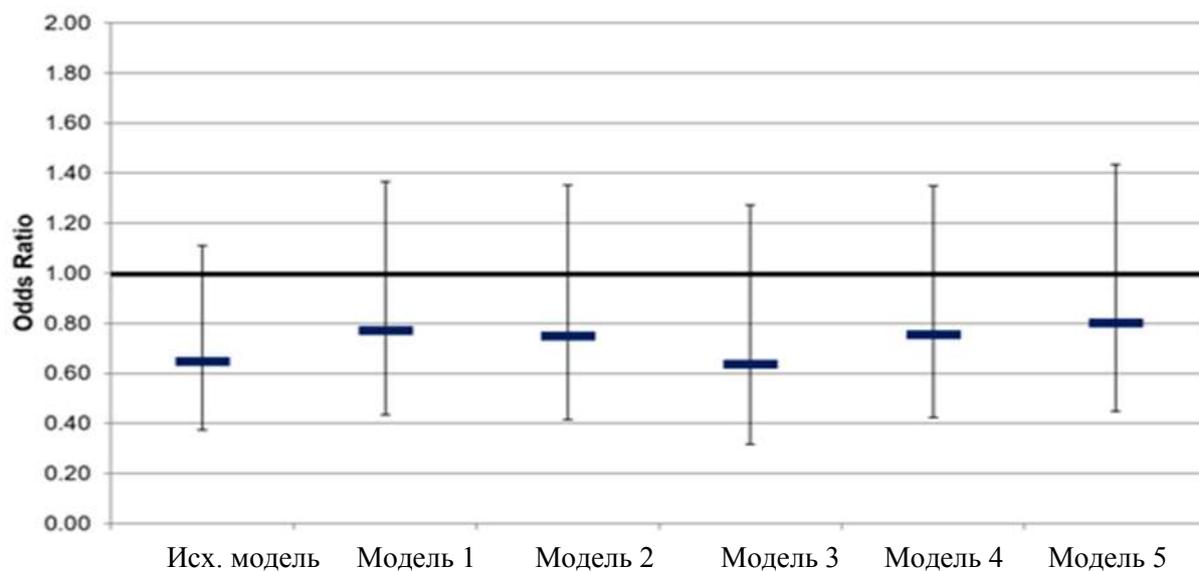


Рис. 15 - Ассоциации миомы матки и гирсутизма

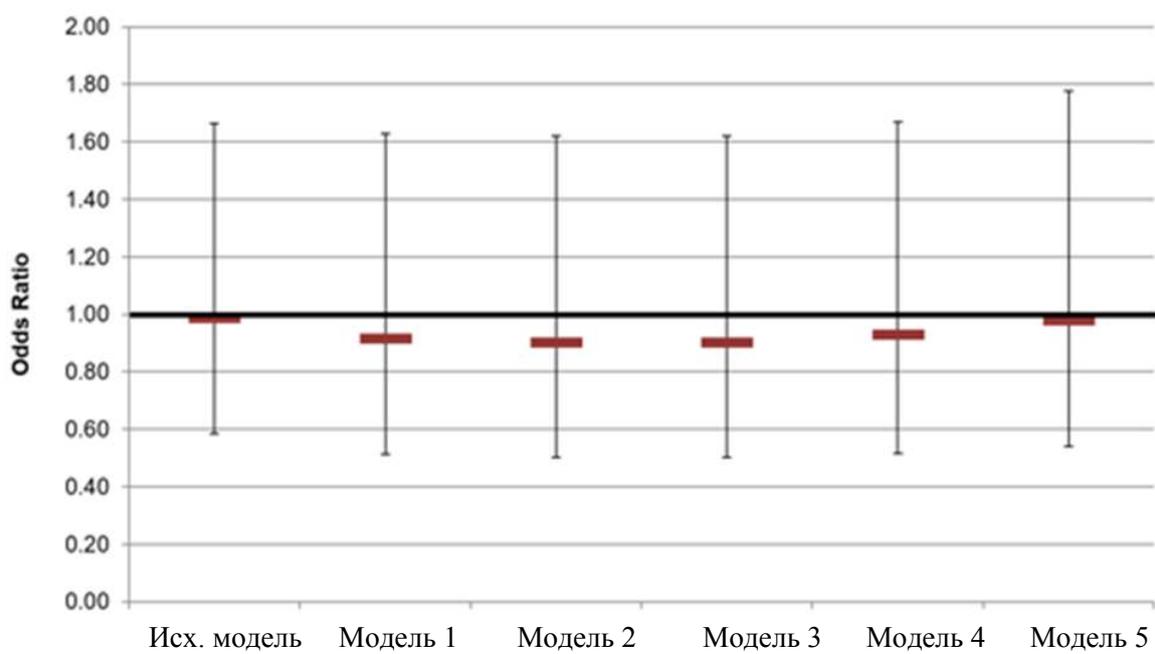


Рис. 16 - Ассоциации миомы матки и олиго/ановуляции

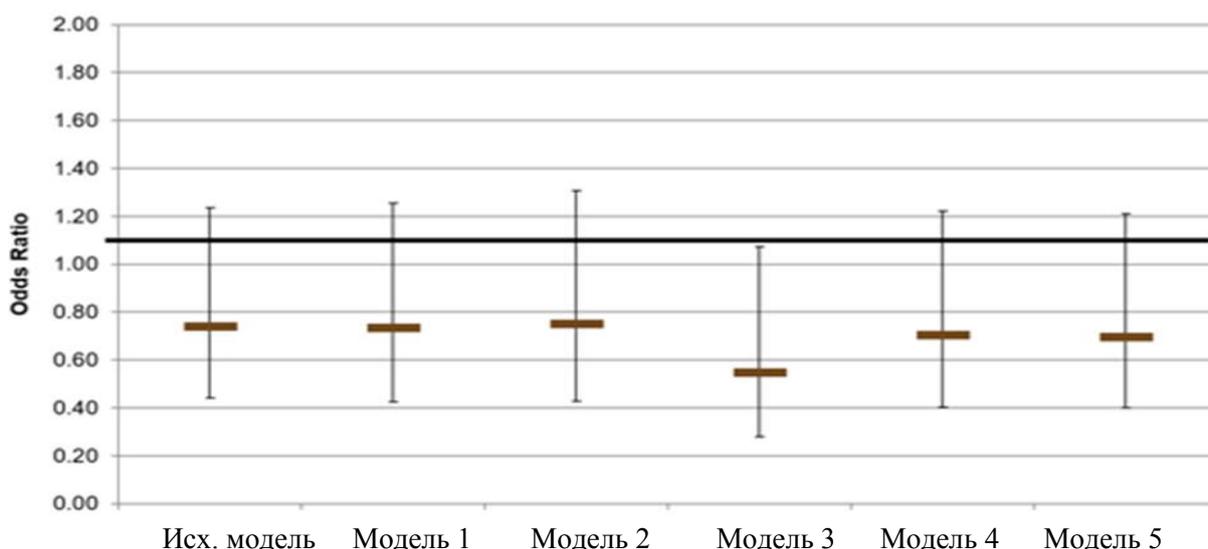


Рис. 17 - Ассоциации миомы матки и ПКЯ по УЗИ

Различия ассоциаций между миомой матки и клиническими проявлениями СПКЯ под влиянием возрастного фактора представлены на рис. 18-19. Видно, что у бесплодных женщин моложе 30 лет, как СПКЯ в целом ($p=0,58$), так и его клинические проявления в отдельности, не ассоциированы со снижением риска миомы матки: $p=0,76$; $0,76$; $0,71$ и $0,82$ (для ГА, гирсутизма, олигоановуляции и ПКЯ по УЗИ, соответственно). В то же время в группе женщин в возрасте ≥ 30 лет продемонстрирована роль СПКЯ в целом ($p=0,02$), а также гиперандрогенемии, в частности ($p=0,04$), как факторов, препятствующих возникновению миомы матки (рис. 19), при отсутствии существенного влияния гирсутизма, олиго/ановуляции и ПКЯ на УЗИ ($p=0,23$; $0,5$ и $0,11$, соответственно). Для дальнейшей оценки отличий ассоциаций миомы матки, СПКЯ и его основных проявлений, после корректировки по возрастному фактору были созданы модели логистической регрессии в группах женщин европеоидной и азиатской рас (рис. 20-21) и продемонстрировано, что при сопоставимом возрасте СПКЯ является фактором, снижающего риск миомы матки только у женщин европеоидной расы (ОШ=0,38; 95% ДИ: 0,17-0,84; $p=0,02$), при этом у азиаток данный протективный эффект не регистрируется (ОШ=1,72; 95% ДИ: 0,24-12,71; $p=0,59$).

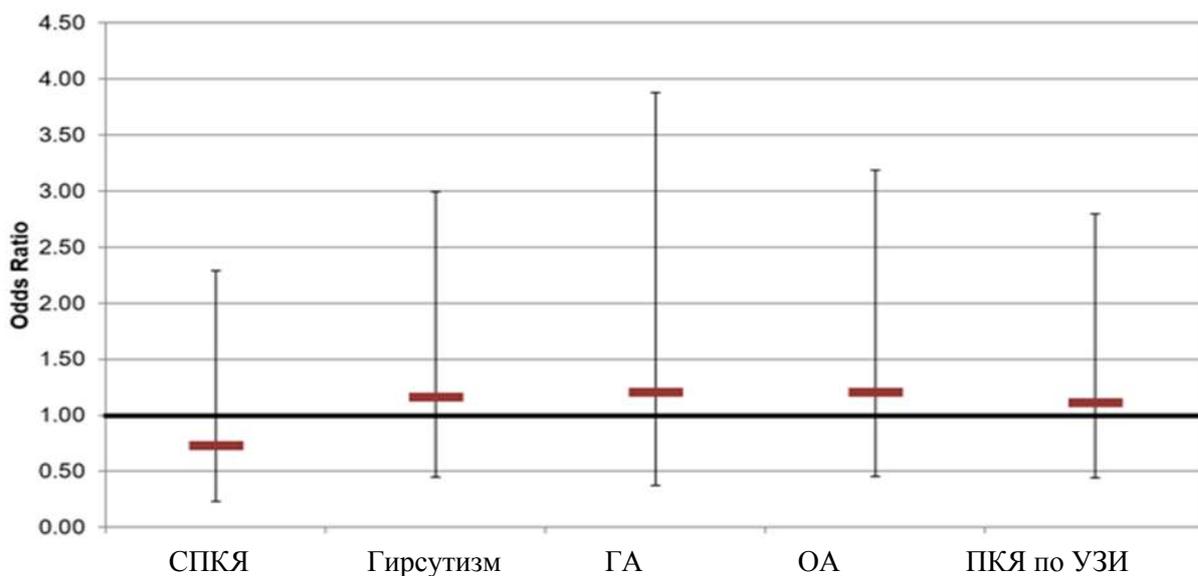


Рис. 18 - Ассоциации миомы матки и клинических проявлений СПКЯ у женщин до 30 лет

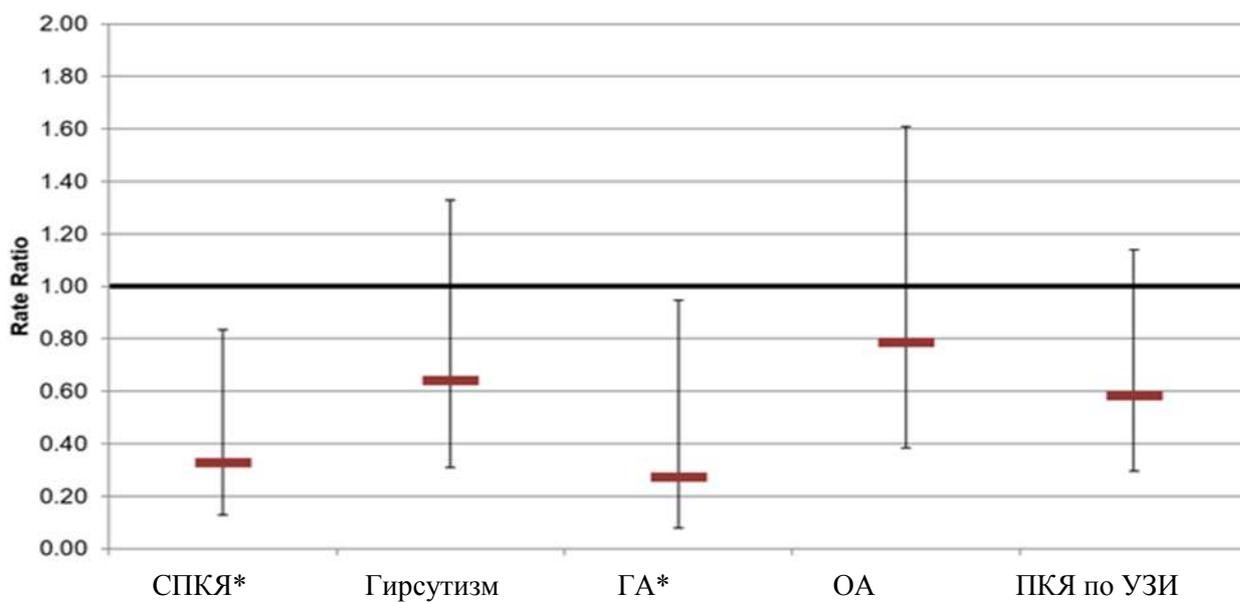


Рис. 19 - Ассоциации миомы матки, СПКЯ и его клинических проявлений у женщин старше 30 лет (* $p < 0,05$)

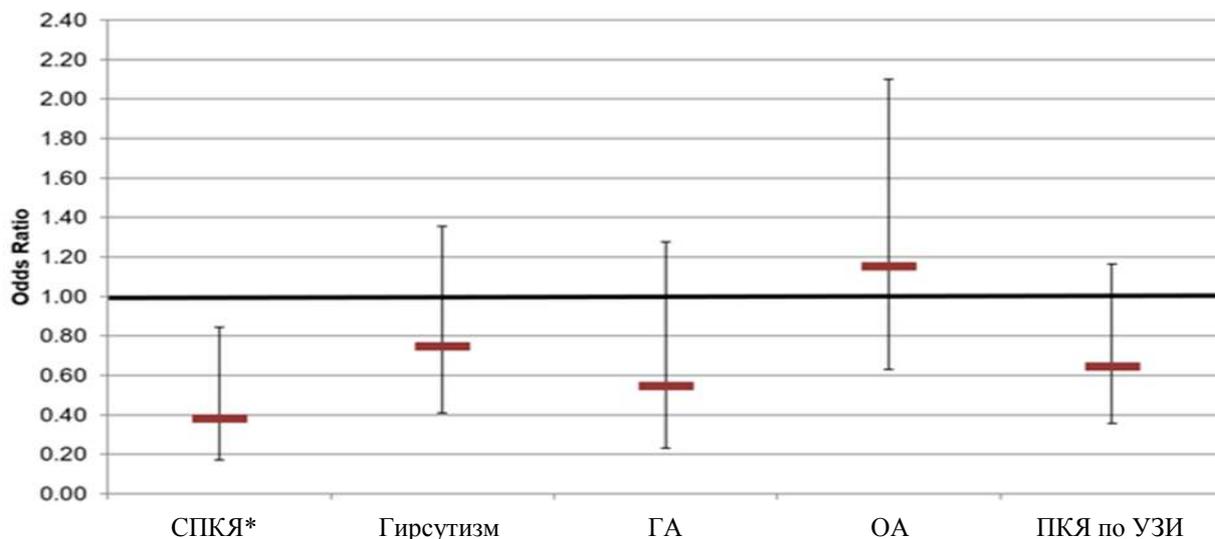


Рис. 20 - Ассоциации миомы матки и СПКЯ у женщин европеоидной расы

(* $p < 0,05$)

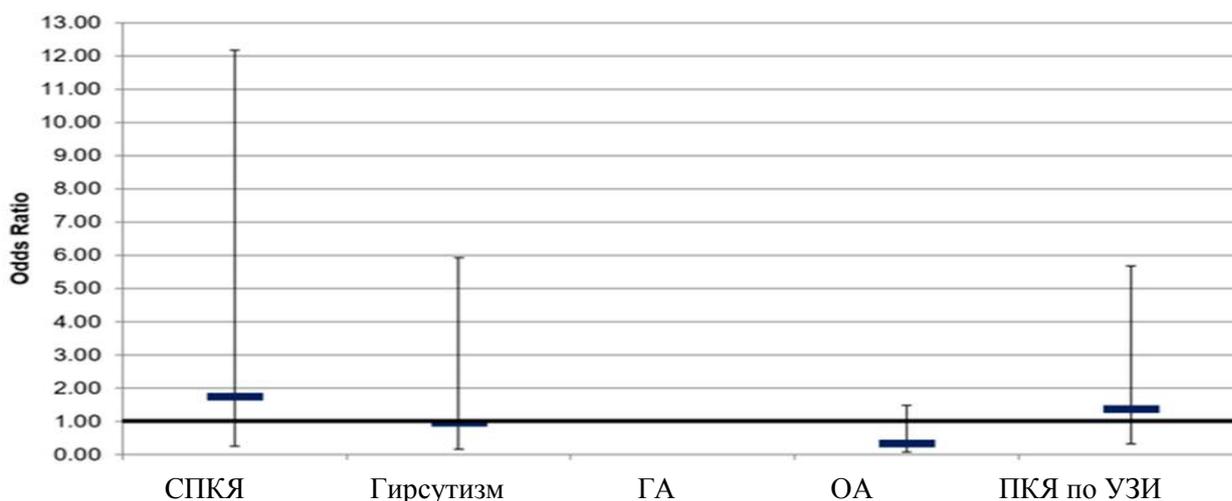


Рис. 21 - Ассоциации миомы матки и СПКЯ у женщин азиатской расы

Таким образом, в результате проведенного анализа установлено, что СПКЯ является фактором, снижающим риск миомы матки у женщин с бесплодием, однако это влияние реализуется преимущественно у пациенток в возрасте 30 лет и старше, у которых продемонстрирована протективная роль не только СПКЯ в целом, но и гиперандрогенемии, в частности. Также установлено, что при сопоставимом возрасте СПКЯ является фактором, снижающим риск миомы матки только у женщин европеоидной расы.

Глава 6

Результаты исследования процессов пероксидации липидов и антиоксидантной защиты при основных гинекологических заболеваниях, ассоциированных с бесплодием у женщин европейской и азиатской рас

6.1 Особенности пероксидации липидов и антиоксидантной защиты при синдроме поликистозных яичников

Ранее в некоторых исследованиях было показано наличие циркулирующих маркеров окислительного стресса у женщин с синдромом поликистозных яичников. С целью оценки показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантов у пациентов с бесплодием и СПКЯ, диагностированным на основании Роттердамских критериев (2003) нами была сформирована группа женщин с СПКЯ ($n = 96$, возраст - $28,2 \pm 4,7$ лет). Группу сравнения составили 219 пациенток с бесплодием, но без СПКЯ (возраст - $29,4 \pm 5,4$ лет), в контрольную группу вошли 32 фертильные женщины, в возрасте $27,8 \pm 7,3$ лет, не имеющих СПКЯ, гиперпролактинемии, ВДКН, гипотиреоза, изолированной ановуляторной дисфункции яичников и гиперандрогении ($p > 0,05$).

По этническому составу женщины распределились следующим образом: среди пациенток с СПКЯ европейцев было 80 человек (возраст - $28,3 \pm 5,8$ лет), азиаток – 16 женщин, в возрасте $28,3 \pm 4,4$ лет, в группе сравнения – было 209 европейцев (возраст - $29,5 \pm 5,8$ лет) и 10 азиаток (возраст - $30,1 \pm 4,4$ лет). В контрольной группе было 11 европейцев (возраст - $27,4 \pm 6,6$ лет) и 21 азиатка (возраст - $28,2 \pm 6,2$ лет) ($p > 0,05$).

Таблица 38 - Показатели ПОЛ-АОЗ у женщин с СПКЯ, в группах сравнения и контроля

Показатели	Бесплодные с СПКЯ, n = 96	Бесплодные без СПКЯ, n = 219	Контрольная группа, n = 32	Уровень значимости (критерий Манна-Уитни)
	1	2	3	
ДК, мкмоль/л, mean±SD	1,09±0,8	1,17±0,9	2,07±0,6	p 1-2 = 0,6 p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,001
КД-СТ, усл.ед., mean±SD	0,48±0,4	0,46±0,5	0,58±0,4	p 1-2 = 0,2 p 1-3 = 0,06 p 2-3 = 0,008
МДА, мкмоль/л, mean±SD	1,41±1,2	1,47±0,9	0,82±0,3	p 1-2 = 0,3 p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,001
ОАА, усл.ед., mean±SD	16,55±12,6	15,59±8,1	14,42±5,2	p 1-2 = 0,9 p 1-3 = 0,5 p 2-3 = 0,5
СОД, усл.ед., mean±SD	1,68±0,3	1,65±0,2	2,07±0,3	p 1-2 = 0,07 p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,001
Восстановленный глутатион, ммоль/л, mean±SD	2,17±0,4	2,34±0,5	2,08±0,3	p 1-2 = 0,01 p 1-3 = 0,3 p 2-3 = 0,01
Оксисленный глутатион, ммоль/л, mean±SD	2,01±0,4	1,96±0,3	1,84±0,1	p 1-2 = 0,4 p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,008
Токоферол, мкмоль/л, mean±SD	8,03±3,7	7,87±4,1	11,34±3,3	p 1-2 = 0,4 p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,001
Ретинол, мкмоль/л, mean±SD	0,80±0,6	1,01±0,7	0,59±0,1	p 1-2 = 0,02 p 1-3 = 0,08 p 2-3 = 0,001

При бесплодии в целом, независимо от наличия или отсутствия СПКЯ, регистрируется снижение первичных и накопление конечных продуктов перекисидации липидов в сравнении с группой фертильных здоровых женщин:

снижение уровней ДК ($1,09 \pm 0,8$ мкмоль/л при СПКЯ и $1,17 \pm 0,9$ мкмоль/л без СПКЯ против $2,07 \pm 0,6$ мкмоль/л в группе контроля, все $p=0,001$); увеличение концентраций МДА ($1,41 \pm 1,2$ мкмоль/л и $1,47 \pm 0,9$ мкмоль/л, соответственно, против $0,82 \pm 0,3$ мкмоль/л в контроле, все $p=0,001$). Снижение уровней промежуточных продуктов ПОЛ (КД-СТ) относительно контроля отмечено только у бесплодных женщин без СПКЯ – $0,46 \pm 0,5$ усл.ед. без СПКЯ против $0,58 \pm 0,4$ усл.ед. в группе контроля, $p=0,008$.

Состояние антиоксидантной системы женщин с СПКЯ, в отличие от таковых в группе бесплодных женщин без СПКЯ характеризуются снижением концентраций в сыворотке крови восстановленного глутатиона ($2,17 \pm 0,4$ ммоль/л против $2,34 \pm 0,5$ ммоль/л, $p=0,012$) и ретинола ($0,80 \pm 0,6$ мкмоль/л против $1,01 \pm 0,7$ мкмоль/л, $p=0,02$).

Таблица 39 - Показатели ПОЛ-АОЗ у пациенток различных этнических групп с СПКЯ и в группах сравнения

Показатели	Европеиды (русские)		Азиатки (бурятки)		Уровень значимости (критерий Манна-Уитни)
	С СПКЯ, n = 80	Без СПКЯ, n = 209	С СПКЯ, n = 16	Без СПКЯ, n = 10	
	1	2	3	4	
ДК, мкмоль/л, mean±SD	$1,11 \pm 0,8$	$1,15 \pm 0,9$	$1,01 \pm 0,5$	$1,75 \pm 1,1$	p 1-2 = 0,7 p 3-4 = 0,2 p 1-3 = 0,8 p 2-4 = 0,001
КД-СТ, усл.ед., mean±SD	$0,49 \pm 0,5$	$0,46 \pm 0,4$	$0,46 \pm 0,1$	$0,55 \pm 0,3$	p 1-2 = 0,4 p 3-4 = 0,7 p 1-3 = 0,2 p 2-4 = 0,004
МДА, мкмоль/л, mean±SD	$1,45 \pm 1,3$	$1,46 \pm 0,9$	$1,09 \pm 0,4$	$1,52 \pm 0,8$	p 1-2 = 0,5 p 3-4 = 0,2 p 1-3 = 0,4 p 2-4 = 0,02
ОАА, усл.ед., mean±SD	$16,67 \pm 13,6$	$15,65 \pm 8,1$	$15,95 \pm 6,1$	$14,68 \pm 5,4$	p 1-2 = 0,9 p 3-4 = 0,6 p 1-3 = 0,7

					p 2-4 = 0,2
СОД, усл.ед., mean±SD	1,67±0,3	1,64±0,2	1,75±0,1	1,93±0,4	p 1-2 = 0,2 p 3-4 = 0,6 p 1-3 = 0,3 p 2-4 = 0,001
Восстановлен- ный глутатион, ммоль/л, mean±SD	2,15±0,4	2,35±0,5	2,21±0,3	2,04±0,3	p 1-2 = 0,009 p 3-4 = 0,3 p 1-3 = 0,6 p 2-4 = 0,05
Окисленный глутатион, ммоль/л, mean±SD	1,96±0,3	1,97±0,3	2,21±0,2	1,85±0,3	p 1-2 = 0,7 p 3-4 = 0,007 p 1-3 = 0,005 p 2-4 = 0,02
Токоферол, мкмоль/л, mean±SD	8,21±3,8	7,88±4,1	7,41±2,5	8,11±3,1	p 1-2 = 0,4 p 3-4 = 0,6 p 1-3 = 0,6 p 2-4 = 0,001
Ретинол, мкмоль/л, mean±SD	0,86±0,6	1,02±0,7	0,46±0,1	0,71±0,3	p 1-2 = 0,2 p 3-4 = 0,04 p 1-3 = 0,001 p 2-4 = 0,01
КОС, mean±SD	2,12±5,1	2,42±7,8	1,17±0,5	4,71±4,5	p 1-2 = 0,8 p 3-4 = 0,005 f-критерий: p 1-2 = 0,001 p 3-4 = 0,0001

Уменьшение содержания начальных и повышение концентраций конечных продуктов пероксидации липидов при СПКЯ в сравнении с контролем регистрируется вне зависимости от этнической принадлежности пациенток: снижение уровней ДК отмечено как у женщин европеоидной расы (1,11±0,8 мкмоль/л против 2,09±0,7 мкмоль/л в контроле, p=0,001), так и у азиаток с СПКЯ (1,01±0,5 мкмоль/л против 2,07±0,6 мкмоль/л, p=0,001); повышение концентраций МДА также регистрируется как у европеоидов (1,45±1,2 мкмоль/л против 0,91±0,3 мкмоль/л в контроле, p=0,03), так и у азиаток (1,09±0,4 мкмоль/л против 0,81±0,3 мкмоль/л в контроле, p=0,03).

Снижение уровней восстановленного глутатиона при СПКЯ относительно группы сравнения зарегистрировано только у женщин европеоидной расы ($2,15 \pm 0,4$ ммоль/л против $2,21 \pm 0,3$ ммоль/л, соответственно, $p=0,01$), тогда как для женщин с СПКЯ азиатской расы характерны пониженный уровень ретинола ($0,46 \pm 0,1$ мкмоль/л против $0,71 \pm 0,3$ мкмоль/л, $p=0,04$) и более высокие относительно группы сравнения концентрации в сыворотке крови окисленного глутатиона ($2,21 \pm 0,2$ ммоль/л против $1,85 \pm 0,3$ ммоль/л, $p=0,01$).

При проведении сравнительного анализа показателей ПОЛ-АОЗ у женщин с СПКЯ, относящихся к различным этническим группам показано, что средние концентрации ретинола выше у женщин европеоидной расы с СПКЯ ($0,86 \pm 0,6$ мкмоль/л против $0,46 \pm 0,1$ мкмоль/л у азиаток с СПКЯ, $p=0,001$), тогда как уровень окисленного глутатиона при СПКЯ, напротив, выше у женщин азиатской расы ($1,96 \pm 0,3$ ммоль/л и $2,21 \pm 0,2$ ммоль/л, соответственно, $p=0,005$).

Таблица 40 - Показатели ПОЛ-АОЗ у пациенток различных этнических групп с СПКЯ и в группах контроля

Показатели	Европеиды (русские)		Азиатки (бурятки)		Уровень значимости, (критерий Манна- Уитни)
	С СПКЯ, n = 80	Контроль, n = 11	С СПКЯ, n = 16	Контроль, n = 21	
	1	2	3	4	
ДК, мкмоль/л, mean±SD	$1,11 \pm 0,8$	$2,09 \pm 0,7$	$1,01 \pm 0,5$	$2,07 \pm 0,6$	p 1-2 = 0,001 p 3-4 = 0,001 p 1-3 = 0,8 p 2-4 = 0,9
КД-СТ, усл.ед., mean±SD	$0,49 \pm 0,4$	$0,57 \pm 0,3$	$0,46 \pm 0,1$	$0,61 \pm 0,2$	p 1-2 = 0,4 p 3-4 = 0,09 p 1-3 = 0,2 p 2-4 = 0,2
МДА, мкмоль/л, mean±SD	$1,45 \pm 1,2$	$0,91 \pm 0,3$	$1,09 \pm 0,4$	$0,81 \pm 0,3$	p 1-2 = 0,03 p 3-4 = 0,03 p 1-3 = 0,4 p 2-4 = 0,4

ОАА, усл.ед., mean±SD	16,67±13,6	10,25±3,6	15,95±6,1	17,23±4,3	p 1-2 = 0,03 p 3-4 = 0,6 p 1-3 = 0,7 p 2-4 = 0,001
СОД, усл.ед., mean±SD	1,67±0,1	2,08±0,3	1,75±0,1	2,09±0,2	p 1-2 = 0,001 p 3-4 = 0,001 p 1-3 = 0,3 p 2-4 = 0,6
Восстановлен- ный глутатион, ммоль/л, mean±SD	2,15±0,4	2,06±0,2	2,21±0,3	2,15±0,2	p 1-2 = 0,1 p 3-4 = 0,9 p 1-3 = 0,6 p 2-4 = 0,09
Окисленный глутатион, ммоль/л, mean±SD	1,96±0,3	1,76±0,1	2,21±0,2	1,86±0,1	p 1-2 = 0,03 p 3-4 = 0,001 p 1-3 = 0,005 p 2-4 = 0,03
Токоферол, мкмоль/л, mean±SD	8,21±3,8	10,18±2,9	7,41±2,5	11,49±3,1	p 1-2 = 0,02 p 3-4 = 0,001 p 1-3 = 0,6 p 2-4 = 0,3
Ретинол, мкмоль/л, mean±SD	0,86±0,6	0,59±0,1	0,46±0,2	0,52±0,1	p 1-2 = 0,06 p 3-4 = 0,05 p 1-3 = 0,001 p 2-4 = 0,5

Женщины с СПКЯ, независимо от расовой принадлежности, имеют более низкие показатели активности СОД в сравнении со здоровыми фертильными женщинами группы контроля (европеоиды - 1,67±0,1 усл.ед. против 2,08±0,3 усл.ед., соответственно, p=0,001; азиатки - 1,75±0,1 усл.ед. против 2,09±0,2 усл.ед., p=0,001); сниженные концентрации токоферола (8,21±3,8 мкмоль/л против 10,18±2,1 мкмоль/л, соответственно, у европеоидов, p=0,02, и 7,41±2,5 мкмоль/л против 11,49±3,1 мкмоль/л у азиаток, p=0,01).

У женщин с СПКЯ зарегистрированы повышенные относительно контрольных значений уровни окисленного глутатиона (1,96±0,3 ммоль/л у русских с СПКЯ против 1,76±0,1 ммоль/л в соответствующем контроле, p=0,03; и 2,21±0,2 ммоль/л у азиаток с СПКЯ против 1,86±0,1 ммоль/л в контроле, p=0,001). При этом концентрации окисленного глутатиона у европеоидов с

СПКЯ существенно ниже, чем у азиаток с СПКЯ ($1,96 \pm 0,3$ ммоль/л против $2,21 \pm 0,2$ ммоль/л, $p=0,005$).

Отличительной особенностью состояния антиоксидантной системы женщин европеоидной расы является повышенный уровень общей антиоксидантной активности сыворотки крови в сравнении с контролем ($16,67 \pm 13,6$ усл.ед. против $10,25 \pm 3,6$ усл.ед., $p=0,04$), тогда как у азиаток данной закономерности не выявлено. Снижение ретинола в сравнении с контролем характерно только для азиаток с СПКЯ ($0,46 \pm 0,2$ мкмоль/л против $0,52 \pm 0,1$ мкмоль/л, $p=0,05$).

Таблица 41 - Показатели ПОЛ-АОЗ у женщин с различными фенотипами СПКЯ и группе контроля

Показатели	Фенотип А, n = 26	Фенотип В, n = 10	Фенотип С, n = 28	Фенотип D, n = 32	Контроль, n = 32	Уровень значимости (критерий Крас- кела - Уоллиса)
	1	2	3	4	5	
ДК, мкмоль/л, mean±SD	$1,16 \pm 0,8$	$1,27 \pm 0,8$	$0,84 \pm 0,4$	$1,21 \pm 0,9$	$2,07 \pm 0,5$	$p = 0,001$: $p 1-5 = 0,001$ $p 2-5 = 0,007$ $p 3-5 = 0,001$ $p 4-5 = 0,001$
КД-СТ, усл.ед., mean±SD	$0,37 \pm 0,2$	$0,55 \pm 0,5$	$0,56 \pm 0,4$	$0,49 \pm 0,5$	$0,58 \pm 0,3$	$p = 0,1$
МДА, мкмоль/л, mean±SD	$1,76 \pm 1,9$	$1,46 \pm 0,8$	$1,23 \pm 0,7$	$1,25 \pm 0,6$	$0,82 \pm 0,3$	$p = 0,008$: $p 1-5 = 0,005$ $p 2-5 = 0,004$ $p 3-5 = 0,01$ $p 4-5 = 0,01$
ОАА, усл.ед., mean±SD	$17,85 \pm 11,7$	$12,84 \pm 8,8$	$16,48 \pm 8,5$	$16,71 \pm 6,9$	$14,42 \pm 5,2$	$p = 0,3$
СОД, усл.ед., mean±SD	$1,54 \pm 0,3$	$1,73 \pm 0,3$	$1,76 \pm 0,1$	$1,72 \pm 0,2$	$2,07 \pm 0,2$	$p = 0,001$: $p 1-3 = 0,02$ $p 1-5 = 0,001$ $p 2-5 = 0,02$ $p 3-5 = 0,001$ $p 4-5 = 0,001$
Восстанолен- ный	$2,16 \pm 0,4$	$2,13 \pm 0,4$	$2,19 \pm 0,4$	$2,17 \pm 0,3$	$2,08 \pm 0,2$	$p = 0,8$

глутатион, ммоль/л, mean±SD						
Окисленный глутатион, ммоль/л, mean±SD	1,98±0,4	1,81±0,2	1,99±0,3	2,09±0,3	1,84±0,1	p = 0,001: p 1-5 = 0,05 p 2-4 = 0,04 p 3-5 = 0,001 p 4-5 = 0,001
Токоферол, мкмоль/л, mean±SD	9,69±3,1	8,65±4,1	7,25±3,7	7,25±3,7	11,34±3,3	p = 0,001: p 1-3 = 0,02 p 1-4 = 0,003 p 3-5 = 0,001 p 4-5 = 0,001
Ретинол, мкмоль/л, mean±SD	0,88±0,5	1,16±1,1	0,74±0,4	0,67±0,4	0,59±0,1	p = 0,01: p 1-4 = 0,02 p 1-5 = 0,005 p 2-4 = 0,04 p 2-5 = 0,01

Средние концентрации МДА превышают контрольные значения при всех фенотипах СПКЯ (все $p < 0,01$), при этом понижение уровней ДК и СОД также характерно для всех фенотипов СПКЯ (все $p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно).

Концентрации окисленного глутатиона у женщин с СПКЯ превышают контрольные значения при фенотипах А, С и D (все $p < 0,05$) с максимальным уровнем показателя при «неандрогежном» фенотипе D.

Снижение концентраций токоферола регистрируются только при «неклассических» фенотипах СПКЯ С ($7,25 \pm 3,7$ мкмоль/л) и D ($7,25 \pm 3,7$ мкмоль/л) против $11,34 \pm 3,3$ мкмоль/л в группе контроля ($p = 0,001$ во обоих случаях); при этом уровень токоферола максимален при фенотипе А ($9,69 \pm 3,1$ мкмоль/л), что существенно выше, чем при фенотипах С и D ($p = 0,02$ и $p = 0,003$, соответственно).

«Классические» фенотипы СПКЯ А и В характеризуются значительным повышением концентраций ретинола относительно контроля ($0,88 \pm 0,5$ мкмоль/л и $1,16 \pm 1,1$ мкмоль/л против $0,59 \pm 0,1$ мкмоль/л, $p = 0,005$ и $p = 0,015$ соответственно) и в сравнении с его уровнем у пациенток с «неандрогежным» фенотипом D ($0,67 \pm 0,4$ мкмоль/л, $p = 0,02$ и $p = 0,04$, соответственно).

Таблица 42 - Показатели ПОЛ-АОЗ у женщин с объединенными фенотипами СПКЯ и группе контроля

Показатели	Фенотип А+В+С, n = 64	Фенотип D, n = 32	Контроль, n = 32	Уровень значимости (критерий Краскела - Уоллиса)
	1	2	3	
ДК, мкмоль/л, mean±SD	1,04±0,6	1,21±0,8	2,07±0,5	p = 0,001: p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,001
КД-СТ, усл.ед., mean±SD	0,48±0,3	0,49±0,5	0,58±0,3	p = 0,08
МДА, мкмоль/л, mean ±SD	1,48±1,3	1,25±0,6	0,82±0,3	p = 0,002: p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,02
ОАА, усл.ед., mean±SD	16,5±14,7	16,71±6,92	14,42±5,21	p = 0,3
СОД, усл.ед., mean±SD	1,7±0,2	1,72±0,2	2,07±0,2	p = 0,001: p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,001
Восстановленный глутатион, ммоль/л, mean±SD	2,1±70,4	2,17±0,3	2,08±0,2	p = 0,6
Окисленный глу- татион, ммоль/л, mean±SD	1,97±0,3	2,09±0,3	1,84±0,1	p = 0,001: p 1-3 = 0,007 p 2-3 = 0,001
Токоферол, мкмоль/л, mean±SD	8,44±3,7	7,25±3,6	11,34±3,3	p = 0,001: p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,001
Ретинол, мкмоль/л, mean±SD	0,87±0,6	0,67±0,4	0,59±0,1	p = 0,004: p 1-2 = 0,01 p 1-3 = 0,003

Уровень ретинола у объединенной группы женщин с фенотипами СПКЯ А, В и С, характеризующимися наличием гиперандрогении, существенно превышает таковой у пациенток с фенотипом D и в контроле (0,87±0,6 мкмоль/л против 0,67±0,4 мкмоль/л и против 0,59±0,1 мкмоль/л, p=0,015 и p=0,003, соответственно).

Таблица 43 - Показатели ПОЛ-АОЗ у женщин различных этнических групп с объединенными фенотипами СПКЯ

Показатели	Фенотип А+В+С		Фенотип D		Уровень значимости (критерий Манна-Уитни)
	европеоиды n = 60	азиатки n = 4	европеоиды n = 20	азиатки n = 12	
	1	2	3	4	
ДК, мкмоль/л, mean±SD	1,03±0,7	1,21±0,7	1,45±1,1	0,97±0,4	p 1-2 = 0,3 p 3-4 = 0,5
КД-СТ, усл.ед., mean±SD	0,52±0,4	0,44±0,1	0,54±0,6	0,51±0,2	p 1-2 = 0,7 p 3-4 = 0,06
МДА, мкмоль/л, mean±SD	1,56±1,4	1,35±0,6	1,38±0,7	1,07±0,4	p 1-2 = 0,9 p 3-4 = 0,3
ОАА, усл.ед., mean ±SD	16,93±9,1	10,59±4,9	16,16±7,9	17,91±5,3	p 1-2 = 0,3 p 3-4 = 0,2
СОД, усл.ед., mean±SD	1,65±0,3	1,76±0,2	1,73±0,3	1,72±0,1	p 1-2 = 0,9 p 3-4 = 0,3
Восстанов- ленный глутатион, ммоль/л, mean±SD	2,22±0,4	2,17±0,1	2,19±0,3	2,21±0,4	p 1-2 = 0,7 p 3-4 = 0,5
Окисленный глутатион, ммоль/л, mean±SD	1,93±0,4	2,34±0,4	2,08±0,4	2,27±0,2	p 1-2 = 0,1 p 3-4 = 0,1
Токоферол, мкмоль/л, mean±SD	8,44±3,8	9,12±2,9	7,75±4,3	6,84±2,2	p 1-2 = 0,8 p 3-4 = 0,9
Ретинол, мкмоль/л, mean±SD	0,95±0,6	0,54±0,3	0,87±0,5	0,43±0,1	p 1-2 = 0,1 p 3-4 = 0,03

Концентрации ретинола при фенотипе D существенно ниже у азиаток в сравнении с пациентками европеоидной расы с данным фенотипом СПКЯ (0,87±0,5 мкмоль/л против 0,43±0,1 мкмоль/л, p=0,03).

Таблица 44 - Показатели ПОЛ-АОЗ у женщин европеоидной расы с объединенными фенотипами СПКЯ и группе контроля

Показатели	Фенотип А+В+С, n = 60	Фенотип D, n = 20	Контроль, n = 11	Уровень значимости (критерий Крас- кела - Уоллиса)
	1	2	3	
ДК, мкмоль/л, mean±SD	1,04±0,7	1,43±1,1	2,09±0,7	p = 0,001: p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,01
КД-СТ, усл.ед., mean±SD	0,58±0,4	0,56±0,6	0,57±0,3	p = 0,2
МДА, мкмоль/л, mean±SD	1,54±1,4	1,32±0,7	0,91±0,3	p = 0,04: p 1-3 = 0,02
ОАА, усл.ед., mean±SD	16,94±15,1	16,17±7,9	10,25±3,6	p = 0,05: p 1-3 = 0,03 p 2-3 = 0,01
СОД, усл.ед., mean±SD	1,64±0,3	1,73±0,3	2,08±0,3	p = 0,001: p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,004
Восстановлен- ный глутатион, ммоль/л, mean±SD	2,29±0,4	2,14±0,3	2,06±0,2	p = 0,5
Окисленный глутатион, ммоль/л, mean±SD	1,94±0,4	2,08±0,4	1,76±0,1	p = 0,02: p 1-3 = 0,02 p 2-3 = 0,009
Токоферол, мкмоль/л, mean±SD	8,43±3,8	7,75±4,3	10,18±2,9	p = 0,03: p 2-3 = 0,02
Ретинол, мкмоль/л, mean±SD	0,95±0,6	0,87±0,5	0,59±0,1	p = 0,04: p 1-3 = 0,009

Процессы ПОЛ у европеоидов с СПКЯ характеризуются существенным возрастанием концентраций МДА в сравнении с контрольными значениями только в объединенной группе с гиперандрогенными фенотипами (1,54±1,4

мкмоль/л против $0,91 \pm 0,3$ мкмоль/л, $p=0,02$), при этом наиболее значимое снижение ДК относительно контроля регистрировалось также при фенотипах СПКЯ, сопровождающихся гиперандрогенией ($1,04 \pm 0,7$ мкмоль/л при $2,09 \pm 0,7$ мкмоль/л в контроле, $p=0,001$).

Общая антиокислительная активность у женщин европеоидной расы существенно повышена относительно контрольных значений не только при гиперандрогенных фенотипах А, В и С, но и при «неандрогенном» фенотипе D ($16,94 \pm 15,1$ усл.ед. и $16,17 \pm 7,9$ усл.ед., соответственно, против $10,25 \pm 3,6$ усл.ед. в контрольной группе, $p=0,03$ и $p=0,001$), однако уровень ретинола превышает контрольные значения только в группе женщин с СПКЯ, сопровождающимся гиперандрогенией ($0,95 \pm 0,6$ мкмоль/л против $0,59 \pm 0,1$ мкмоль/л, $p=0,009$).

Недостаточная активность СОД и повышенный уровень окисленного глутатиона у женщин европеоидной расы с СПКЯ обнаружены при всех фенотипах СПКЯ, независимо от наличия или отсутствия гиперандрогении (СОД: $1,64 \pm 0,3$ усл.ед. и $1,73 \pm 0,3$ усл.ед., соответственно, против $10,25 \pm 3,6$ усл.ед. в контрольной группе ($p=0,001$ и $p=0,004$); окисленный глутатион: $1,94 \pm 0,4$ ммоль/л и $2,08 \pm 0,4$ ммоль/л, соответственно, против $1,76 \pm 0,1$ ммоль/л, $p=0,02$ и $p=0,009$). Существенное снижение концентраций токоферола относительно контроля выявлено только при «неандрогенном» фенотипе D ($7,72 \pm 4,3$ мкмоль/л против $10,18 \pm 2,9$ мкмоль/л, $p=0,02$).

Таблица 45 - Показатели ПОЛ-АОЗ у азиаток с объединенными фенотипами СПКЯ и группе контроля

Показатели	Фенотип А+В+С, n = 4	Фенотип D, n = 12	Контроль, n = 21	Уровень значимости (критерий Краскела - Уоллиса)
	1	2	3	
ДК, мкмоль/л, mean±SD	$1,24 \pm 0,7$	$0,96 \pm 0,4$	$2,15 \pm 0,5$	$p = 0,001$: $p 1-3 = 0,03$ $p 2-3 = 0,001$

КД-СТ, усл.ед., mean±SD	0,43±0,1	0,51±0,2	0,64±0,2	p = 0,3
МДА, мкмоль/л, mean±SD	1,33±0,6	1,06±0,4	0,81±0,3	p = 0,06
ОАА, усл.ед., mean±SD	10,54±4,9	17,92±5,3	17,25±4,3	p = 0,05: p 1-2 = 0,03 p 1-3 = 0,04
СОД, усл.ед., mean±SD	1,78±0,2	1,71±0,1	2,19±0,2	p = 0,001: p 1-3 = 0,01 p 2-3 = 0,001
Восстановлен- ный глутатион, ммоль/л, mean±SD	2,17±0,1	2,27±0,4	2,24±0,3	p = 0,6
Окисленный глутатион, ммоль/л, mean±SD	2,34±0,4	2,27±0,2	1,93±0,1	p = 0,001: p 2-3 = 0,001
Токоферол, мкмоль/л, mean±SD	9,12±2,9	6,84±2,2	11,56±3,1	p = 0,001: p 2-3 = 0,001
Ретинол, мкмоль/л, mean±SD	0,54±0,3	0,43±0,1	0,59±0,1	p = 0,05: p 2-3 = 0,03

У пациенток азиатской расы с СПКЯ снижение содержания ДК относительно контроля характерно, как и у европеоидов независимо от наличия гиперандрогении: $1,24 \pm 0,7$ мкмоль/л в объединенной группе фенотипов А+В+С и $0,96 \pm 0,4$ мкмоль/л при фенотипе D против $2,07 \pm 0,5$ мкмоль/л в контрольной группе ($p=0,03$ и $p=0,001$, соответственно). Различий накопления промежуточных (КД-СТ) и конечных (МДА) продуктов ПОЛ у азиаток, в отличие от европеоидов, не отмечено.

ОАА у азиаток с гиперандрогенными фенотипами СПКЯ значимо ниже, чем женщин с фенотипом D ($10,54 \pm 4,9$ усл.ед. против $17,92 \pm 5,3$ усл.ед., $p=0,03$) и в сравнении с контрольной группой ($10,54 \pm 4,9$ усл.ед. против $17,25 \pm 4,3$ усл.ед., $p=0,04$).

Активность СОД у азиаток с СПКЯ снижена относительно контрольных значений вне зависимости от фенотипа СПКЯ: $1,78 \pm 0,2$ усл.ед. в объединенной группе с фенотипами А+В+С и $1,71 \pm 0,1$ усл.ед. в группе с фенотипом D в сравнении с контрольными значениями $2,19 \pm 0,2$ усл.ед. ($p=0,011$ и $p=0,001$, соответственно), а уровень окисленного глутатиона существенно повышен в сравнении с контролем только при «неандрогенном» фенотипе D ($2,27 \pm 0,2$ ммоль/л против $1,93 \pm 0,1$ ммоль/л, $p=0,001$).

Существенных отличий концентраций токоферола и ретинола в сыворотке крови азиаток с гиперандрогенными фенотипами СПКЯ в сравнении с контролем не обнаружено, однако у женщин с фенотипом D выявлено снижение концентраций токоферола ($6,84 \pm 2,2$ мкмоль/л) и ретинола ($0,43 \pm 0,1$ мкмоль/л) в сравнении с таковыми в группе контроля ($11,56 \pm 3,1$ мкмоль/л и $0,59 \pm 0,1$ мкмоль/л, соответственно, $p=0,001$ и $p=0,03$).

6.2 Результаты исследования процессов пероксидации липидов и антиоксидантного статуса у женщин с миомой матки и бесплодием

С целью оценки показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантов у пациентов с бесплодием и миомой матки нами была сформирована группа женщин с миомой матки ($n=82$, возраст - $32,5 \pm 4,4$ лет). Группу сравнения составили 349 пациенток с бесплодием, но без наличия миом (возраст - $28,7 \pm 5,1$ лет), в контрольную группу вошли 26 фертильных женщин, в возрасте $26,5 \pm 6,1$ лет, не имеющих СПКЯ, гиперпролактинемии, ВДКН, гипотиреоза, изолированной ановуляторной дисфункции яичников и гиперандрогении ($p > 0,05$).

По этническому составу женщины распределились следующим образом: среди пациенток с миомой матки европеоидов было 66 человек (возраст - $25,9 \pm 5,2$ лет), азиаток – 16 женщин {в возрасте – $24,8 \pm 5,3$ лет), в группе сравнения – было 309 европеоидов (возраст - $23,8 \pm 4,9$ лет) и 40 азиаток (возраст $23,7 \pm 4,4$ лет), В контрольной группе было 11 женщин европеоидной расы

(возраст - $26,5 \pm 5,1$ лет) и 15 женщин азиатской расы (возраст – $26,8 \pm 3,1$ лет) ($p > 0,05$).

Таблица 46 - Показатели ПОЛ-АОЗ у женщин с миомой матки, в группах сравнения и контроля

Показатели	Бесплодные с миомой, n = 82	Бесплодные без миомы, n = 349	Контрольная группа, n = 26	Уровень значимости (критерий Краскела - Уоллиса)
	1	2	3	
ДК, мкмоль/л, mean±SD	1,06±0,8	1,24±0,9	2,08±0,6	p = 0,001: p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,001
КД-СТ, усл.ед., mean±SD	0,48±0,4	0,48±0,5	0,59±0,3	p = 0,04: p 1-3 = 0,02 p 2-3 = 0,01
МДА, мкмоль/л, mean±SD	1,36±1,2	1,41±0,8	0,84±0,3	p = 0,001: p 1-3 = 0,02 p 2-3 = 0,0003
ОАА, усл.ед., mean ±SD	16,38±7,4	15,57±9,1	14,27±5,3	p = 0,4
СОД, усл.ед., mean±SD	1,68±0,2	1,68±0,3	2,09±0,3	p Kruskal-Wallis = 0,001: p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,001
Восстановленный глутатион, ммоль/л, mean±SD	2,25±0,5	2,25±0,4	2,11±0,2	p = 0,3
Окисленный глутатион, ммоль/л, mean ±SD	1,98±0,3	1,94±0,3	1,82±0,1	p = 0,01: p 1-3 = 0,002 p 2-3 = 0,01
Токоферол, мкмоль/л, mean±SD	7,95±2,9	8,19±3,9	10,94±3,1	p = 0,001: p 1-3 = 0,001 p 2-3 = 0,001
Ретинол, мкмоль/л, mean±SD	0,72±0,5	0,93±0,6	0,55±0,1	p = 0,001: p 1-2 = 0,001 p 1-3 = 0,008 p 2-3 = 0,001

Процессы пероксидации липидов у бесплодных женщин с миомой матки, как и у пациенток без миомы матки, характеризуются накоплением конечных продуктов пероксидации липидов ($1,36 \pm 1,2$ мкмоль/л и $1,41 \pm 0,8$ мкмоль/л против $0,84 \pm 0,3$ мкмоль/л в контроле, $p=0,02$ и $p=0,0003$, соответственно) при одновременном снижении содержания ДК ($1,06 \pm 0,8$ мкмоль/л и $1,24 \pm 0,9$ мкмоль/л против $2,08 \pm 0,6$ мкмоль/л в контрольной группе, оба $p=0,001$) и КД-СТ ($0,48 \pm 0,4$ усл.ед. и $0,48 \pm 0,5$ усл.ед. против $0,59 \pm 0,3$ усл.ед. в контроле, $p=0,02$ и $p=0,01$, соответственно).

Универсальными, не зависящими от наличия или отсутствия миомы матки у бесплодных женщин, закономерностями являются: повышение относительно контрольных значений уровней окисленного глутатиона ($1,98 \pm 0,3$ ммоль/л и $1,94 \pm 0,3$ ммоль/л против $1,82 \pm 0,1$ ммоль/л в контрольной группе, $p=0,002$ и $p=0,012$, соответственно), снижение активности СОД ($1,68 \pm 0,2$ усл.ед. и $1,68 \pm 0,3$ усл.ед. против $2,09 \pm 0,3$ усл.ед. в контроле, оба $p=0,001$), концентраций токоферола ($7,95 \pm 2,90$ мкмоль/л и $8,19 \pm 3,9$ мкмоль/л против $10,94 \pm 3,1$ мкмоль/л в контроле, оба $p=0,001$) и ретинола ($0,72 \pm 0,5$ мкмоль/л и $0,93 \pm 0,6$ мкмоль/л против $0,55 \pm 0,1$ мкмоль/л в контроле, $p=0,008$ и $p=0,001$, соответственно). При этом концентрации ретинола при миоме матки существенно ниже, чем у бесплодных женщин без миомы матки ($0,72 \pm 0,5$ мкмоль/л против $0,93 \pm 0,6$ мкмоль/л, $p=0,001$).

Таблица 47 - Показатели ПОЛ-АОЗ у пациенток различных этнических групп с миомой матки и в группах сравнения

Показатели	Бесплодные европеоиды		Бесплодные азиатки		Уровень значимости (критерий Манна-Уитни)
	С миомой, n = 66	Без миомы, n = 309	С миомой, n = 16	Без миомы, n = 40	
	1	2	3	4	
ДК, мкмоль/л, mean±SD	$0,91 \pm 0,7$	$1,18 \pm 0,9$	$1,72 \pm 1,1$	$1,73 \pm 0,8$	p 1-2 = 0,02 p 3-4 = 0,8 p 1-3 = 0,002

					p 2-4 = 0,001
КД-СТ, усл.ед., mean±SD	0,45±0,4	0,47±0,4	0,64±0,4	0,59±0,3	p 1-2 = 0,6 p 3-4 = 0,6 p 1-3 = 0,02 p 2-4 = 0,001
МДА, мкмоль/л, mean±SD	1,39±1,3	1,37±0,9	1,16±0,5	1,65±0,7	p 1-2 = 0,3 p 3-4 = 0,02 p 1-3 = 0,9 p 2-4 = 0,004
ОАА, усл.ед., mean±SD	16,99±7,9	15,81±9,4	15,04±4,8	13,73±5,8	p 1-2 = 0,2 p 3-4 = 0,5 p 1-3 = 0,5 p 2-4 = 0,2
СОД, усл.ед., mean±SD	1,64±0,2	1,66±0,2	1,85±0,3	1,88±0,3	p 1-2 = 0,8 p 3-4 = 0,6 p 1-3 = 0,09 p 2-4 = 0,001
Восстановлен- ный глутатион, ммоль/л, mean±SD	2,25±0,5	2,27±0,4	2,19±0,3	2,08±0,3	p 1-2 = 0,4 p 3-4 = 0,2 p 1-3 = 0,9 p 2-4 = 0,005
Окисленный глутатион, ммоль/л, mean±SD	2,01±0,3	1,94±0,3	1,93±0,2	1,88±0,3	p 1-2 = 0,3 p 3-4 = 0,5 p 1-3 = 0,3 p 2-4 = 0,09
Токоферол, мкмоль/л, mean±SD	8,18±3,1	8,21±4,1	7,34±2,1	8,14±2,9	p 1-2 = 0,6 p 3-4 = 0,5 p 1-3 = 0,3 p 2-4 = 0,7
Ретинол, мкмоль/л, mean±SD	0,76±0,6	0,96±0,6	0,52±0,2	0,62±0,3	p 1-2 = 0,008 p 3-4 = 0,2 p 1-3 = 0,03 p 2-4 = 0,001

У женщин европеоидной расы с миомой матки, в отличие от азиаток, отмечается в сравнении с бесплодными пациентками без миомы снижение уровней ДК ($0,91 \pm 0,7$ мкмоль/л против $1,18 \pm 0,9$ мкмоль/л, $p=0,02$) и более низкие концентрации ретинола ($0,76 \pm 0,6$ мкмоль/л против $0,96 \pm 0,6$ мкмоль/л, $p=0,008$), хотя и превышающие таковые у женщин азиатской расы с миомой

($0,76 \pm 0,6$ мкмоль/л против $0,52 \pm 0,2$ мкмоль/л, $p=0,03$). Некоторое снижение концентраций МДА относительно группы сравнения ($1,16 \pm 0,5$ мкмоль/л против $1,65 \pm 0,7$ мкмоль/л, $p=0,02$) отмечено только у азиаток с миомой матки.

Таблица 48 - Показатели ПОЛ-АОЗ у женщин различных этнических групп с миомой матки и в группах контроля

Показатели	Европеоиды (русские)		Азиатки (бурятки)		Уровень значимости (критерий Манна-Уитни)
	С миомой, n = 66	Контроль, n = 11	С миомой, n = 16	Контроль, n = 15	
	1	2	3	4	
ДК, мкмоль/л, mean±SD	0,91±0,7	2,09±0,7	1,72±1,1	2,07±0,5	p 1-2 = 0,001 p 3-4 = 0,2 p 1-3 = 0,002 p 2-4 = 0,7
КД-СТ, усл.ед., mean±SD	0,45±0,4	0,57±0,3	0,64±0,4	0,61±0,2	p 1-2 = 0,05 p 3-4 = 0,6 p 1-3 = 0,02 p 2-4 = 0,4
МДА, мкмоль/л, mean±SD	1,39±1,3	0,91±0,3	1,16±0,5	0,81±0,3	p 1-2 = 0,3 p 3-4 = 0,05 p 1-3 = 0,9 p 2-4 = 0,5
ОАА, усл.ед., mean±SD	16,99±7,9	10,25±3,6	15,04±4,8	17,23±4,3	p 1-2 = 0,004 p 3-4 = 0,3 p 1-3 = 0,5 p 2-4 = 0,001
СОД, усл.ед., mean±SD	1,64±0,2	2,08±0,3	1,85±0,3	2,09±0,2	p 1-2 = 0,001 p 3-4 = 0,009 p 1-3 = 0,09 p 2-4 = 0,9
Восстановлен- ный глутатион, ммоль/л, mean±SD	2,25±0,4	2,06±0,2	2,19±0,3	2,15±0,3	p 1-2 = 0,2 p 3-4 = 0,9 p 1-3 = 0,9 p 2-4 = 0,4
Окисленный глутатион, ммоль/л, mean±SD	2,01±0,3	1,76±0,1	1,93±0,2	1,87±0,1	p 1-2 = 0,002 p 3-4 = 0,9 p 1-3 = 0,3 p 2-4 = 0,001

Токоферол, мкмоль/л, mean±SD	8,18±3,1	10,18±2,9	7,34±2,1	11,49±3,1	p 1-2 = 0,05 p 3-4 = 0,001 p 1-3 = 0,3 p 2-4 = 0,3
Ретинол, мкмоль/л, mean±SD	0,76±0,6	0,59±0,1	0,52±0,2	0,52±0,1	p 1-2 = 0,6 p 3-4 = 0,3 p 1-3 = 0,03 p 2-4 = 0,3

При миоме матки у бесплодных женщин как европеоидной расы, так и азиаток, состояние антиоксидантной защиты характеризуется недостаточной активностью СОД (русские: $1,64 \pm 0,2$ усл.ед. против $2,08 \pm 0,3$ усл.ед. в контроле, $p=0,01$, бурятки: $1,85 \pm 0,3$ усл.ед. против $2,09 \pm 0,2$ усл.ед. в контроле, $p=0,009$) при одновременном снижении содержания токоферола (европеоиды: $8,18 \pm 3,1$ мкмоль/л против $10,18 \pm 2,9$ мкмоль/л в контроле, $p=0,05$, азиатки: $7,34 \pm 2,1$ мкмоль/л против $11,49 \pm 3,1$ мкмоль/л в контроле, $p=0,001$).

Снижение концентраций ДК и КД-СТ относительно контрольных значений регистрируется только у женщин европеоидной расы с миомой матки ($0,91 \pm 0,7$ мкмоль/л и $0,45 \pm 0,4$ усл.ед. против $2,09 \pm 0,7$ мкмоль/л и $0,57 \pm 0,3$ усл.ед., соответственно, $p=0,001$ и $p=0,05$), тогда как увеличение уровня МДА – только у азиаток ($1,16 \pm 0,5$ мкмоль/л против $0,81 \pm 0,3$ мкмоль/л в контроле, $p=0,05$). У женщин европеоидной расы, в отличие от азиаток, при миоме матки повышена ОАА ($16,99 \pm 7,9$ усл.ед. против $10,25 \pm 3,6$ усл.ед. в контроле, $p=0,004$) и при этом повышен уровень окисленного глутатиона ($2,01 \pm 0,3$ ммоль/л против $1,76 \pm 0,1$ ммоль/л в контроле, $p=0,002$).

Состояние процессов ПОЛ у женщин европеоидной расы с миомой матки в сравнении с таковым у азиаток с миомой матки характеризуется более низкими уровнями ДК ($0,91 \pm 0,7$ мкмоль/л и $1,72 \pm 1,1$ мкмоль/л соответственно, $p=0,002$), КД-СТ ($0,45 \pm 0,4$ усл.ед. против $0,64 \pm 0,4$ усл.ед. в группе сравнения, $p=0,02$) и более высокими концентрациями ретинола ($0,76 \pm 0,6$ мкмоль/л против $0,52 \pm 0,2$ мкмоль/л в группе сравнения, $p=0,03$).

Глава 7

Характеристика взаимосвязей гормонально-метаболических показателей при основных клинико-патогенетических вариантах женского эндокринного бесплодия и гормонозависимых заболеваниях

Корреляционный анализ количественных показателей гормонального статуса и процессов СРО-АОА проводился как для всей группы женщин репродуктивного возраста с бесплодием, так и в отдельных ее подгруппах (с наличием и отсутствием поликистоза яичников, а так же с наличием и отсутствием миомы матки).

Учитывая, что ряд показателей не имел нормального распределения, использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмэна. Анализ структуры взаимодействия изучаемых систем позволил установить определенную их автономность у здоровых женщин репродуктивного возраста.

Таблица 49 - Корреляционный анализ количественных показателей гормонального статуса и процессов СРО-АОА у бесплодных женщин с СПКЯ, в группах сравнения и контроля

Гормональные показатели	Бесплодные с СПКЯ	Бесплодные без СПКЯ	Группа контроля
	r		
Тестостерон общий	Ретинол (0,24; p=0,02)	ОАА (0,19; p=0,009) СОД (0,19; p=0,02) Гл. вос. (-0,19; p=0,01) Гл. ок. (0,16; p=0,04) МДА (-0,29; p=0,0001) Ретин. (-0,27; p=0,001) ДК (-0,34; p=0,0001)	
ДГЭА - С			
ЛГ	ДК (-0,21; p=0,04)	ОАА (0,19; p=0,007) Гл. вос. (-0,19; p=0,01) КД-СТ (0,17; p=0,02) МДА (-0,15; p=0,05)	Гл. ок. (-0,43; p=0,02) КД-СТ (0,54; p=0,002)
ФСГ		Токофер. (0,15; p=0,03) Ретин. (-0,18; p=0,01)	КД-СТ (0,38; p=0,03)

Пролактин		МДА (0,15; p=0,035)	ОАА (-0,36; p=0,04) Гл. вос. (0,39; p=0,02) Гл. ок. (-0,35; p=0,05) КД-СТ (0,45; p=0,009)
17-ОН-прогестерон	ОАА (0,42; p=0,0001) Гл. ок. (0,34; p=0,002) МДА (-0,27; p=0,02)	МДА (-0,21; p=0,03) ДК (-0,26; p=0,006)	Гл. ок. (0,40; p=0,02)
ТТГ			Гл. ок. (-0,40; p=0,02)
Т4 св.		Ретин. (-0,19; p=0,02)	МДА (-0,48; p=0,005)

Межсистемные взаимоотношения у женщин с бесплодием осуществлялись следующим образом: так, при отсутствии СПКЯ нами обнаружено максимальное число корреляционных связей между системой СРО-АОА и гормонами. Концентрации общего тестостерона имели положительную корреляционную связь с ОАА, уровнями СОД, окисленного глутатиона и отрицательную корреляционную связь с уровнями восстановленного глутатиона, МДА, ДК и ретинола. Концентрации ЛГ имели положительную корреляционную связь с ОАА, уровнем КД-СТ и отрицательную корреляционную связь с уровнями восстановленного глутатиона и МДА. Концентрации ФСГ имели положительную корреляционную связь с уровнем токоферола и отрицательную корреляционную связь с уровнем ретинола. Концентрации пролактина имели только положительную корреляционную связь с уровнем МДА. Концентрации 17-ОН-прогестерона имели только отрицательную корреляционную связь с уровнями ДК и МДА. Концентрации свободного Т4 имели отрицательную корреляционную связь с уровнем ретинола.

У бесплодных женщин с СПКЯ была выявлена положительная корреляционная связь между концентрациями общего тестостерона и уровнем ретинола, 17-ОН-прогестерона с ОАА и уровнем окисленного глутатиона. Отрицательная корреляционная связь была выявлена между концентрациями ЛГ и уровнем ДК, 17-ОН-прогестерона и уровнем МДА.

В группе здоровых женщин была выявлена положительная корреляционная связь между концентрациями гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) и пролактина с

промежуточными продуктами перекисного окисления (КД-СТ). Концентрации ЛГ и пролактина имели отрицательную корреляционную связь с уровнем окисленного глутатиона. Так же концентрации пролактина имели отрицательную корреляционную связь с ОАА и положительную корреляционную связь с уровнем восстановленного глутатиона. Кроме того у здоровых женщин отмечена положительная корреляционная связь концентраций 17-ОН-прогестерона и отрицательная корреляционная связь ТТГ с уровнем окисленного глутатиона. Концентрации свободного Т4 имели отрицательную корреляционную связь с уровнем МДА.

Таблица 50 - Внутрисистемный корреляционный анализ количественных показателей процессов СРО-АОА у бесплодных женщин с СПКЯ, в группах сравнения и контроля

Показатели ПОЛ-АОЗ	Бесплодные с СПКЯ	Бесплодные без СПКЯ	Группа контроля
	r		
ДК	ОАА (-0,29; p=0,004) Гл. вос.(-0,23; p=0,03) Гл. ок. (-0,30; p=0,004) КД-СТ(0,41; p=0,0001)	ОАА (-0,23; p=0,0009) Гл.ок. (-0,24; p=0,001) КД-СТ(0,38; p=0,0001) МДА (0,47; p=0,0001) Токоф. (-0,16; p=0,02) Ретин. (0,23; p=0,001)	
КД-СТ	СОД (0,30; p=0,005) ДК (0,41; p=0,0001)	Гл.вос.(-0,26; p=0,003) ДК (0,38; p=0,0001)	
МДА	ОАА (-0,32; p=0,002)	ОАА (-0,26; p=0,0001) Гл.ок. (-0,20; p=0,004) Токофер. (-0,22; p=0,001) Ретин.(0,34; p=0,0001) ДК (0,47; p=0,0001)	
ОАА	МДА (-0,32; p=0,002) Токофер. (-0,25; p=0,02) Ретин. (-0,28; p=0,008) ДК (-0,29; p=0,004)	МДА (-0,26; p=0,0001) Ретин. (-0,18; p=0,011) ДК (-0,23; p=0,0009)	Гл. ок. (0,44; p=0,01)
СОД	КД-СТ (0,30; p=0,005) Ретин. (-0,22; p=0,044)		Гл. ок. (-0,41; p=0,02)
Восстановлен-	ДК (-0,23; p=0,03)	КД-СТ(-0,26; p=0,003)	

ный глутатион		Ретин.(0,31; p=0,0001)	
Окисленный глутатион	Токофер. (-0,24; p=0,02) Ретин. (-0,23; p=0,04) ДК (-0,30; p=0,004)	МДА (-0,20; p=0,004) Токофер. (0,15; p=0,03) ДК (-0,24; p=0,001)	ОАА (0,44; p=0,01) СОД (-0,41; p=0,02)
Вит. Е	ОАА (-0,25; p=0,02) Гл. ок. (-0,24; p=0,02)	Гл. ок. (0,15; p=0,03) МДА (-0,22; p=0,001) ДК (-0,16; p=0,02)	Ретин. (0,55; p= 0,001)
Ретинол	ОАА (-0,28; p=0,008) СОД (-0,22; p=0,04) Гл. ок. (-0,23; p=0,04)	ОАА (-0,18; p=0,01) Гл.вос.(0,31;p=0,0001) МДА (0,34; p=0,0001) ДК (0,23; p=0,001)	Токофер. (0,55; p= 0,001)

При анализе внутрисистемных взаимоотношений процессов СРО-АОА у женщин с бесплодием нами так же обнаружено максимальное число корреляционных связей у пациенток с отсутствием СПКЯ. Положительная корреляционная связь была выявлена между уровнем ДК и уровнями КД-СТ и МДА, между уровнем ретинола и уровнями ДК, МДА и восстановленного глутатиона, между уровнем окисленного глутатиона и уровнем токоферола. Отрицательная корреляционная связь была выявлена между ОАА и уровнями ДК, МДА и ретинола, между уровнем окисленного глутатиона и уровнями ДК и МДА, между уровнем восстановленного глутатиона и уровнем КД-СТ, между уровнем токоферола и уровнями ДК и МДА.

У бесплодных женщин с СПКЯ была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем КД-СТ и уровнями ДК и СОД. Отрицательная корреляционная связь была выявлена между ОАА и уровнями ДК, МДА, токоферола и ретинола, между уровнем окисленного глутатиона и уровнями ДК, токоферола и ретинола, между уровнем восстановленного глутатиона и уровнем ДК, между уровнем СОД и уровнем ретинола.

В группе здоровых женщин была выявлена положительная корреляционная связь между ОАА и уровнем окисленного глутатиона, между уровнями токоферола и ретинола. Отрицательная корреляционная связь была выявлена между уровнями окисленного глутатиона и СОД.

Таблица 51 - Корреляционный анализ количественных показателей гормонального статуса и процессов СРО-АОА у бесплодных женщин с СПКЯ европеоидной и азиатской рас и в группах сравнения

Гормональные показатели	Группа бесплодных европеоидов		Группа бесплодных азиаток	
	без СПКЯ	с СПКЯ	без СПКЯ	с СПКЯ
r				
Тестостерон общий	ОАА (0,18; p=0,02) СОД (0,23; p=0,003) Гл. вос. (-0,2; p=0,009) МДА (-0,29; p=0,001) Ретинол (-0,28; p=0,0001) ДК (-0,33; p=0,0001)			ОАА (-0,62; p=0,01)
ДГЭА - С				Гл. ок.(0,59; p=0,02)
ЛГ	ОАА (0,19; p=0,008) Гл.вос.(-0,18; p=0,02) КД-СТ (0,17; p=0,03) Ретинол (-0,28; p=0,0001)	ДК (-0,24; p=0,029)	Токофер.(0,67; p=0,049)	
ФСГ	Токофер.(0,17; p=0,02) Ретин. (-0,17; p=0,02)		ДК (0,74; p=0,04)	
Пролактин	МДА (0,16; p=0,04)		Гл.ок. (0,77; p=0,016)	Ретин. (0,55; p=0,03)
17-ОН-прогестерон	ДК (-0,20; p=0,04)	ОАА (0,48; p=0,0001) МДА (-0,34; p=0,005)	КД-СТ (-0,89; p=0,02)	Гл. ок. (0,64; p=0,01)
ТТГ		ДК (-0,28; p=0,02)	Гл. вос. (-0,67; p=0,049) МДА (0,71; p=0,05)	
Т4 св.	Ретин. (-0,21; p=0,02)		МДА (0,86; p=0,006)	

При распределении всех женщин по этническому фактору нами было обнаружено максимальное число корреляционных связей между системой СРО-АОА и гормональным статусом у женщин европеоидной расы без СПКЯ. Концентрации общего тестостерона имели положительную корреляционную связь с ОАА и уровнем СОД и отрицательную корреляционную связь с уровнями восстановленного глутатиона, МДА, ДК и ретинола. Концентрации ЛГ

имели положительную корреляционную связь с ОАА и уровнем КД-СТ; отрицательную корреляционную связь - с уровнями восстановленного глутатиона и ретинола. Концентрации ФСГ имели положительную корреляционную связь с уровнем токоферола и отрицательную корреляционную связь с уровнем ретинола. Концентрации пролактина имели только положительную корреляционную связь с уровнем МДА. Концентрации 17-ОН-прогестерона имели только отрицательную корреляционную связь с уровнем ДК. Концентрации свободного Т4 имели отрицательную корреляционную связь с уровнем ретинола.

У женщин европеоидной расы с СПКЯ были выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией 17-ОН-прогестерона и ОАА и отрицательная корреляционная связь между концентрацией 17-ОН-прогестерона и уровнем МДА. Так же была выявлена отрицательная корреляционная связь между концентрациями ЛГ и ТТГ и уровнем ДК.

У азиаток без СПКЯ было выявлено меньшее число корреляционных связей между системой СРО-АОА и гормональным статусом по сравнению с русскими женщинами. Единственная положительная корреляционная связь была выявлена между концентрацией ЛГ с уровнем токоферола, между концентрации ФСГ с уровнем ДК, между концентрацией пролактина с уровнем окисленного глутатиона и между концентрацией свободного Т4 с уровнем МДА. Концентрации 17-ОН-прогестерона имели единственную отрицательную корреляционную связь с уровнем КД-СТ. Концентрации ТТГ имели положительную корреляционную связь с уровнем МДА и отрицательную корреляционную связь с уровнем восстановленного глутатиона.

У азиаток с СПКЯ было обнаружено еще меньшее число корреляционных связей между системой СРО-АОА и гормональным статусом. Единственная положительная корреляционная связь была выявлена между концентрациями ДГЭА-С и 17-ОН-прогестерона с уровнем окисленного глутатиона и между концентрации пролактина с уровнем ретинола. Единственная отрицательная

корреляционная связь была проявлена между концентрацией общего тестостерона и ОАА.

Таблица 52 - Внутрисистемный корреляционный анализ количественных показателей процессов СРО-АОА у бесплодных женщин с СПКЯ европеоидной и азиатской рас и в группах сравнения

Показатели ПОЛ-АОЗ	Группа бесплодных европеоидов		Группа бесплодных азиаток	
	без СПКЯ	с СПКЯ	без СПКЯ	с СПКЯ
	r			
ДК	ОАА(-0,24;p=0,0009) Гл.вос. (0,18; p=0,02) Гл. ок. (-0,22; p=0,003) КД-СТ (0,35; p=0,0001) МДА(0,45; p=0,0001) Токофер.(-0,16; p=0,021) Ретинол (0,26; p=0,0002)	ОАА (-0,31; p=0,006) Гл. ок. (-0,33; p=0,003) КД-СТ (0,47; p=0,0001) МДА (0,22; p=0,05)	КД-СТ (0,86; p=0,006)	
КД-СТ	Гл. вос. (-0,25; p=0,0006) ДК (0,35; p=0,0001)	СОД (0,32; p=0,007) МДА (0,28; p=0,02) Ретинол (0,27; p=0,028) ДК (0,47; p=0,0001)	ДК (0,86; p=0,006)	МДА (-0,53; p=0,04)
МДА	ОАА (-0,26; p=0,0001) Гл.вос. (0,17; p=0,02) Гл.ок. (-0,18; p=0,01) Токофер.(-0,20; p=0,004) Ретинол (0,37; p=0,0001) ДК (0,45; p=0,0001)	ОАА (-0,34; p=0,002) КД-СТ (0,28; p=0,019) ДК (0,22; p=0,05)	Токофер.(-0,78; p=0,021)	КД-СТ (-0,53; p=0,04)
ОАА	МДА (-0,26; p=0,0001) Ретинол (-0,18; p=0,01) ДК (-0,24; p=0,0009)	МДА (-0,34; p=0,002) Токофер.(-0,23; p=0,04) Ретинол (-0,31; p=0,008) ДК (-0,31; p=0,006)		
СОД		КД-СТ (0,32; p=0,007)		
Восстанов- ленный глутатион	КД-СТ (-0,25; p=0,0006) МДА (0,17; p=0,019) Ретинол (0,31; p=0,0001)			

	ДК (0,18; p=0,02)			
Окисленный глутатион	МДА (-0,18; p=0,011) Токофер.(0,14; p=0,05) ДК (-0,22; p=0,003)	Вит.Е (-0,27; p=0,021) ДК (-0,33; p=0,003)	Токофер.(0,72; p=0,03)	
Вит. Е	Гл.ок. (0,14; p=0,05) МДА (-0,20; p=0,004) ДК (-0,16; p=0,02)	ОАА (-0,23; p=0,039) Гл.ок. (-0,27; p=0,02)	Гл.ок. (0,72; p=0,03) МДА (-0,78; p=0,02)	
Ретинол	ОАА (-0,18; p=0,01) Гл. вос. (0,31; p=0,0001) МДА(0,37; p=0,0001) ДК (0,26; p=0,0002)	ОАА (-0,31; p=0,008) КД-СТ (0,27; p=0,03)		

При анализе внутрисистемных взаимоотношений СРО-АОА нами так же обнаружено максимальное число корреляционных связей у женщин европеоидной расы с отсутствием СПКЯ. Положительная корреляционная связь была выявлена между уровнем ДК и уровнями КД-СТ и МДА, между уровнем ретинола и уровнями ДК, МДА и восстановленного глутатиона, между уровнем восстановленного глутатиона и уровнями ДК и МДА, между уровнем окисленного глутатиона и уровнем токоферола. Отрицательная корреляционная связь была выявлена между ОАА и уровнями ДК, МДА и ретинола, между уровнем окисленного глутатиона и уровнями ДК и МДА, между уровнем восстановленного глутатиона и уровнем КД-СТ, между уровнем токоферола и уровнями ДК и МДА.

У женщин европеоидной расы с СПКЯ положительная корреляционная связь была выявлена между уровнем ДК и уровнями КД-СТ и МДА, между уровнем КД-СТ и уровнями МДА, СОД и ретинола. Отрицательная корреляционная связь была выявлена между ОАА и уровнями ДК, МДА, ретинола и токоферола, между уровнем окисленного глутатиона и уровнями ДК и токоферола.

В группе бесплодных азиаток без СПКЯ положительная корреляционная связь была выявлена между уровнями ДК и КД-СТ и между уровнями окисленного глутатиона и токоферола. Единственная отрицательная корреляционная связь была выявлена между уровнями МДА и токоферола.

У женщин азиатской расы с СПКЯ была выявлена единственная отрицательная корреляционная связь между уровнями МДА и КД-СТ.

Таблица 53 - Корреляционный анализ количественных показателей гормонального статуса и процессов СРО-АОА у бесплодных женщин с миомой матки, в группах сравнения и контроля

Гормональные показатели	Бесплодные с миомой матки	Бесплодные без миомы матки	Группа контроля
	r		
Тестостерон общий	ДК (-0,28; p=0,02)	ОАА (0,13; p=0,02) Гл. вос.(-0,16; p=0,007) Гл. ок. (0,14; p=0,02) МДА (-0,22; p=0,0001) Токофер.(0,13; p=0,02) ДК (-0,27; p=0,0001)	СОД (-0,39; p=0,04)
ДГЭА - С	ОАА (0,29; p=0,05)	ОАА (0,19; p=0,008)	
ЛГ	ОАА (0,25; p=0,03) СОД (0,27; p=0,02)	Гл. вос.(-0,15; p=0,007) КД-СТ (0,14; p=0,02) Ретин. (-0,22; p=0,0001)	Гл. вос. (0,46; p=0,02)
ФСГ	Токофер.(0,41; p=0,0003)	Гл. вос.(-0,15; p=0,009) Гл. ок. (-0,12; p=0,04) Ретин. (-0,16; p=0,005)	
Пролактин		Гл. вос. (-0,14; p=0,02) Токофер.(0,11; p=0,05) Ретин. (-0,14; p=0,01)	Гл. вос. (0,45; p=0,02) КД-СТ (0,39; p=0,04) Ретин. (-0,44; p=0,03)
17-ОН-прогестерон		ОАА (0,22; p=0,001) Гл. вос. (0,15; p=0,02) Гл. ок.(0,25; p=0,0001) ДК (-0,22; p=0,0009)	
ТТГ	МДА (0,30; p=0,01) Ретин. (0,26; p=0,03)		
Т4 св.		Гл. ок. (-0,21; p=0,0007) МДА (0,17; p=0,008) ДК (0,26; p=0,0001)	

При анализе межсистемных взаимоотношений процессов СРО-АОА и гормонального статуса у бесплодных женщин с наличием или отсутствием миомы матки нами обнаружено максимальное число корреляционных связей у

пациенток без миомы матки. Концентрации общего тестостерона имели положительную корреляционную связь с ОАА, уровнями окисленного глутатиона и токоферола и отрицательную корреляционную связь с уровнями МДА, ДК и восстановленного глутатиона. Концентрации ДГЭА-С имели положительную корреляционную связь с ОАА. Концентрации ЛГ имели положительную корреляционную связь с уровнем КД-СТ; отрицательную корреляционную связь - с уровнями восстановленного глутатиона и ретинола. Концентрации ФСГ имели отрицательную корреляционную связь с уровнями ретинола, окисленного и восстановленного глутатиона. Концентрации пролактина имели положительную корреляционную связь с уровнем токоферола и отрицательную корреляционную связь с уровнями восстановленного глутатиона и ретинола. Концентрации 17-ОН-прогестерона имели положительную корреляционную связь с ОАА и уровнями окисленного и восстановленного глутатиона и отрицательную корреляционную связь с уровнем ДК. Концентрации свободного Т4 имели положительную корреляционную связь с уровнями ДК и МДА и отрицательную корреляционную связь с уровнем окисленного глутатиона.

У бесплодных женщин с миомой матки были выявлены следующие корреляционные связи: положительная корреляционная связь была выявлена между концентрациями ДГЭА-С и ОАА, между концентрациями ЛГ с ОАА и уровнем СОД, между концентрациями ФСГ и уровнем токоферола, между концентрациями ТТГ и уровнями МДА и ретинола. Отрицательная корреляционная связь была обнаружена только между концентрациями общего тестостерона и уровнем ДК.

В контрольной группе были выявлена положительная корреляционная связь между концентрациями ЛГ и уровнем восстановленного глутатиона, между концентрациями пролактина и уровнями восстановленного глутатиона и КД-СТ. Отрицательная корреляционная связь была обнаружена между концентрациями общего тестостерона и уровнем СОД и между концентрациями общего пролактина и уровнем ретинола.

Таблица 54 - Внутрисистемный корреляционный анализ количественных показателей процессов СРО-АОА у бесплодных женщин с миомой матки, в группах сравнения и контроля

Показатели ПОЛ-АОЗ	Бесплодные с миомой матки	Бесплодные без миомы матки	Группа контроля
	r		
ДК	ОАА (-0,26; p=0,02) СОД (0,28; p=0,02) Гл. ок. (-0,24; p=0,04) КД-СТ (0,62; p=0,0001) МДА (0,39; p=0,0004)	ОАА (-0,28; p=0,0001) СОД (0,13; p=0,02) Гл. ок. (-0,37; p=0,0001) КД-СТ(0,42; p=0,0001) МДА (0,39; p=0,0001) Ретин. (0,18; p=0,0009)	
КД-СТ	СОД (0,26; p=0,02) ДК (0,62; p=0,0001)	СОД (0,20; p=0,0004) Гл. вос. (-0,22; p=0,0001) ДК (0,42; p=0,0001)	
МДА	ОАА (-0,28; p=0,009) ДК (0,39; p=0,0004)	ОАА (-0,23; p=0,0001) Гл. ок. (-0,19; p=0,0004) Токофер.(-0,16; p=0,003) Ретинол (0,19; p=0,0004) ДК (0,39; p=0,0001)	
ОАА	Гл. вос. (-0,33; p=0,003) Гл. ок. (0,28; p=0,01) МДА (-0,28; p=0,009) ДК (-0,26; p=0,02)	Гл. вос.(0,18; p=0,001) МДА (-0,23; p=0,0001) Ретин. (-0,18; p=0,001) ДК (-0,28; p=0,0001)	Гл. ок. (0,58; p=0,002)
СОД	Гл. ок. (-0,23; p=0,04) КД-СТ (0,26; p=0,02) ДК (0,28; p=0,01)	КД-СТ(0,20; p=0,0004) Ретин. (-0,15; p=0,009) ДК (0,13; p=0,021)	
Восстановлен- ный глутатион	ОАА (-0,33; p=0,003)	ОАА (0,18; p=0,001) КД-СТ (-0,22; p=0,0001) Ретинол (0,19; p=0,0008)	
Окисленный глутатион	ОАА (0,28; p=0,01) СОД (-0,23; p=0,04) ДК (-0,24; p=0,04)	МДА (-0,19; p=0,0004) ДК (-0,37; p=0,0001)	ОАА (0,58; p=0,002)
Вит. Е		МДА (-0,16; p=0,003)	Ретин. (0,55; p=0,004)

Ретинол		ОАА (-0,18; p=0,001) СОД (-0,15; p=0,009) Гл. вос. (0,19; p=0,0008) МДА (0,19; p=0,0004) ДК (0,18; p=0,0009)	Токофер.(0,55; p=0,004)
---------	--	---	----------------------------

При анализе внутрисистемных взаимоотношений процессов СРО-АОА нами так же обнаружено максимальное число корреляционных связей у бесплодных женщин без миомы матки. Положительная корреляционная связь была выявлена между уровнем ДК и уровнями КД-СТ и МДА, между уровнем СОД и уровнями ДК и КД-СТ, между уровнем ретинола и уровнями ДК и МДА, между уровнем восстановленного глутатиона с ОАА и уровнем ретинола. Отрицательная корреляционная связь была выявлена между ОАА и уровнями ДК и МДА, между уровнем ретинола с ОАА и уровнем СОД, между уровнем окисленного глутатиона и уровнями ДК и МДА, между уровнем восстановленного глутатиона и уровнем КД-СТ, между уровнем токоферола и уровнем МДА.

У бесплодных женщин с миомой матки была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем ДК и уровнями КД-СТ и МДА, между уровнем СОД с уровнями КД-СТ и ДК, между ОАА с уровнем окисленного глутатиона. Отрицательная корреляционная связь была выявлена между ОАА и уровнями ДК, МДА и восстановленного глутатиона, между уровнем окисленного глутатиона и уровнями ДК и СОД.

У женщин из группы контроля была выявлена положительная корреляционная связь только между ОАА и уровнем окисленного глутатиона и между уровнями токоферола и ретинола.

Таблица 55 - Корреляционный анализ количественных показателей гормонального статуса и процессов СРО-АОА у бесплодных женщин с миомой матки европеоидной и азиатской рас и в группах сравнения

Гормональные показатели	Группа бесплодных европеоидок		Группа бесплодных азиаток	
	без миомы матки	с миомой матки	без миомы матки	с миомой матки
	r			
Тестостерон общий	ОАА (0,16; p=0,007) Гл. вос. (-0,18; p=0,004) МДА(-0,23;p=0,0001) Токофер.(0,12; p=0,04) Ретинол (-0,13; p=0,026) ДК (-0,27; p=0,0001)	ДК (-0,32; p=0,02)		СОД (-0,55; p=0,03)
ДГЭА - С	ОАА (0,21; p=0,01)		Гл. ок (0,62; p=0,003) ДК (-0,55; p=0,01)	Гл. вос.(0,79; p=0,04)
ЛГ	Гл. вос. (-0,17; p=0,005) Ретинол (-0,25; p=0,0001)	ОАА (0,33; p=0,01)		СОД (0,59; p=0,02)
ФСГ	Ретинол (-0,16; p=0,006)	Токофер.(0,39; p=0,003)	Гл. вос. (-0,38; p=0,015) Гл.ок.(-0,39; p=0,009) МДА (0,32; p=0,04)	
Пролактин	Ретинол (-0,16; p=0,008)		Гл.ок.(-0,48; p=0,002) КД-СТ (0,37; p=0,02) ДК (0,36; p=0,02)	
17-ОН-прогестерон	ОАА (0,22; p=0,003) Гл. ок. (0,15; p=0,04) ДК (-0,17; p=0,02)		Гл.вос. (0,47; p=0,008) Гл. ок.(0,67; p=0,001) Ретинол (-0,47; p=0,009) ДК (-0,55; p=0,002)	ОАА (0,64; p=0,05) Гл. ок. (0,72; p=0,02)
ТТГ	Гл. ок.(0,16; p=0,009) ДК (-0,15; p=0,01)			МДА (0,68; p=0,005)
Т4 св.	Гл.ок.(-0,16; p=0,02) ДК (0,19; p=0,005)	СОД (-0,31; p=0,03)	ДК (0,46; p=0,006)	МДА (0,65; p=0,02)

При распределении по этническому фактору женщин с наличием и отсутствием миомы матки было обнаружено максимальное число корреляционных связей между системой СРО-АОА и гормональным статусом у женщин европеоидной расы без миомы матки. Концентрации общего тестостерона имели положительную корреляционную связь с ОАА и уровнем токоферола и отри-

цательную корреляционную связь с уровнями восстановленного глутатиона, МДА, ДК и ретинола. Концентрации ДГЭА-С имели только положительную корреляционную связь с ОАА. Концентрации гонадотропинов имели только отрицательную корреляционную связь: концентрации ЛГ - с уровнем восстановленного глутатиона и ретинола, концентрации ФСГ - с уровнем ретинола. Концентрации пролактина так же имели только отрицательную корреляционную связь с уровнем ретинола. Концентрации 17-ОН-прогестерона имели положительную корреляционную связь с ОАА и уровнем окисленного глутатиона и отрицательную корреляционную связь с уровнем ДК. Концентрации ТТГ имели положительную корреляционную связь с уровнем окисленного глутатиона и отрицательную корреляционную связь с уровнем ДК. Концентрации свободного Т4, наоборот, имели положительную корреляционную связь с уровнем ДК и отрицательную корреляционную связь с уровнем окисленного глутатиона.

У женщин европеоидной расы с миомой матки была выявлена отрицательная корреляционная связь между концентрациями общего тестостерона и уровнем ДК. Концентрации гонадотропинов имели только положительную корреляционную связь: концентрации ЛГ – с ОАА, концентрации ФСГ - с уровнем токоферола. Концентрации свободного Т4 имели только отрицательную корреляционную связь с уровнем СОД.

У азиаток без миомы матки была выявлена положительная корреляционная связь между концентрациями ДГЭА-С и уровнем окисленного глутатиона и отрицательная корреляционная связь между концентрациями ДГЭА-С и уровнем ДК. Концентрации ФСГ имели положительную корреляционную связь с уровнем МДА и отрицательную корреляционную связь с уровнями окисленного и восстановленного глутатиона. Концентрации пролактина имели положительную корреляционную связь с уровнями КД-СТ и ДК и отрицательную корреляционную связь с уровнем окисленного глутатиона. Концентрации 17-ОН-прогестерона имели положительную корреляционную связь с с уров-

нями окисленного и восстановленного глутатиона и отрицательную корреляционную связь с уровнями ретинола и ДК. Концентрации свободного Т4 имели только положительную корреляционную связь с уровнем ДК.

У женщин азиатской расы с миомой матки была выявлена единственная отрицательная корреляционная связь между концентрациями общего тестостерона и уровнем СОД. Положительная корреляционная связь была выявлена между концентрациями ДГЭА-С и уровнем восстановленного глутатиона, концентрациями ЛГ и уровнем СОД, между концентрациями 17-ОН-прогестерона с ОАА и уровнем окисленного глутатиона. Так же положительная корреляционная связь была выявлена между концентрациями ТТГ и свободного Т4 с уровнем МДА.

Таблица 56 - Внутрисистемный корреляционный анализ количественных показателей процессов СРО-АОА у бесплодных женщин с миомой матки европеоидной и азиатской рас и в группах сравнения

Показатели ПОЛ-АОЗ	Группа бесплодных европеоидок		Группа бесплодных азиаток	
	без миомы матки	с миомой матки	без миомы матки	с миомой матки
r				
ДК	ОАА (-0,29; p=0,0001) Гл. ок. (-0,33; p=0,0001) КД-СТ (0,39; p=0,0001) МДА(0,35; p=0,0001) Ретинол (0,27; p=0,0001)	КД-СТ (0,56; p=0,0001) МДА (0,35; p=0,006)	СОД (0,41; p=0,009) Гл.ок.(-0,43; p=0,009) КД-СТ (0,59; p=0,0001)	КД-СТ (0,71; p=0,002) МДА (0,57; p=0,02)
КД-СТ	СОД (0,15; p=0,02) Гл. вос. (-0,23; p=0,0001) ДК (0,39; p=0,0001)	Гл.вос.(-0,28; p=0,03) ДК (0,56; p=0,0001)	ДК (0,59; p=0,0001)	ДК (0,71; p=0,002)
МДА	ОАА (-0,25; p=0,0001) Гл.ок.(-0,17; p=0,004) Токофер.(-0,16; p=0,005) Ретинол (0,29; p=0,0001) ДК (0,35; p=0,0001)	ОАА (-0,25; p=0,049) ДК (0,35; p=0,006)	Гл. вос. (-0,45; p=0,003) Ретинол (-0,37; p=0,02)	Гл. ок.(-0,58; p=0,02) Ретинол (0,53; p=0,04) ДК (0,57; p=0,02)

ОАА	Гл. вос. (0,17; p=0,004) МДА (-0,25; p=0,0001) Ретинол (-0,16; p=0,004) ДК (-0,29; p=0,0001)	Гл. вос. (-0,37; p=0,003) Гл. ок. (0,25; p=0,05) МДА (-0,25; p=0,05)	Гл. ок.(0,45; p=0,003) Ретинол (-0,55; p=0,0002)	
СОД	КД-СТ (0,15; p=0,02) Ретинол (-0,14; p=0,02)		ДК (0,41; p=0,009)	Гл. ок.(-0,51; p=0,04)
Восстановленный глутатион	ОАА (0,17; p=0,004) КД-СТ (-0,23; p=0,0001) Токофер.(-0,14; p=0,02) Ретинол (0,21; p=0,0004)	ОАА (-0,37; p=0,003) КД-СТ (-0,28; p=0,03)	МДА (-0,45; p=0,003)	
Окисленный глутатион	МДА (-0,17; p=0,004) ДК (-0,33; p=0,0001)	ОАА (0,25; p=0,05)	ОАА (0,45; p=0,003) ДК (-0,43; p=0,009)	СОД (-0,51; p=0,04) МДА (-0,58; p=0,02)
Вит. Е	Гл.вос.(-0,14; p=0,02) МДА (-0,16; p=0,005)			
Ретинол	ОАА (-0,16; p=0,004) СОД (-0,14; p=0,02) Гл. вос. (0,21; p=0,0004) МДА(0,29; p=0,0001) ДК (0,27; p=0,0001)		ОАА (-0,55; p=0,0002) МДА (-0,37; p=0,02)	МДА (0,53; p=0,04)

При анализе внутрисистемных взаимоотношений СРО-АОА нами так же обнаружено максимальное число корреляционных связей у женщин - европеоидов без миомы матки. Положительная корреляционная связь была выявлена между уровнем ДК и уровнями КД-СТ и МДА, между уровнем ретинола и уровнями ДК, МДА и восстановленного глутатиона, между уровнем восстановленного глутатиона и ОАА, между уровнями СОД и КД-СТ. Отрицательная корреляционная связь была выявлена между ОАА и уровнями ДК, МДА и ретинола, между уровнем окисленного глутатиона и уровнями ДК и МДА, между уровнем восстановленного глутатиона и уровнем КД-СТ, между уровнем СОД и уровнем ретинола, между уровнем токоферола и уровнями восстановленного глутатиона и МДА.

У женщин европеоидной расы с миомой матки положительная корреляционная связь была выявлена между уровнем ДК и уровнями КД-СТ и МДА, между ОАА и уровнем окисленного глутатиона. Отрицательная корреляционная связь была выявлена между ОАА и уровнями МДА и восстановленного глутатиона, между уровнем КД-СТ и уровнем восстановленного глутатиона.

В группе бесплодных азиаток без миомы матки положительная корреляционная связь была выявлена между уровнем ДК и уровнями СОД и КД-СТ, между ОАА и уровнем окисленного глутатиона. Отрицательная корреляционная связь была выявлена между уровнем ДК и уровнем окисленного глутатиона, между уровнем МДА и уровнями восстановленного глутатиона и ретинола, между ОАА и уровнем ретинола.

У женщин азиатской расы с миомой матки была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем ДК и уровнем КД-СТ, между уровнем МДА и уровнями ДК и ретинола. Отрицательная корреляционная связь была выявлена между уровнем окисленного глутатиона и уровнями МДА и СОД.

Таким образом, при СПКЯ состояние гормонально-метаболических систем у женщин с бесплодием характеризуется наличием положительной корреляционной связи тестостерона и ретинола ($r=0,24$; $p=0,02$), а также отрицательной связи ЛГ и ДК ($r=-0,21$; $p=0,04$), преимущественно за счет женщин европеоидной расы ($r=-0,24$; $p=0,03$). У пациенток с миомой матки отсутствуют значимые взаимосвязи, которые регистрируются у женщин, не имеющих миомы матки: отрицательная корреляционная связь между тестостероном и МДА ($r=-0,29$; $p=0,0001$), положительные связи между тестостероном, ОАА ($r=0,13$; $p=0,02$), тестостероном и токоферолом ($r=0,13$; $p=0,02$), ДГЭАС и ОАА ($r=0,19$; $p=0,008$), характерные в основном, для пациенток европеоидной расы.

Глава 8

Обсуждение результатов

С позиций недавно сформированного нового научного направления - этнической медицины - распространенность и механизмы возникновения заболеваний необходимо рассматривать с учетом расовой и этнической принадлежности пациентов (Doyle J. M., 2006; Lee C., 2009; Winker M.A., 2006).

Ранее было установлено, что распространенность наиболее частых гинекологических заболеваний, ассоциированных с репродуктивными нарушениями, таких как миома матки и эндометриоз, может варьировать в зависимости от расы и этнической принадлежности (Jacoby V.L. et al., 2010). Основанием для выбора темы нашего исследования явились недостаточно изученные этнические аспекты бесплодия в браке, одной из наиболее актуальных проблем современной медицины (Филиппов О.С., 1995, 1999; Кузьменко Е.Т., 2008; Ринчиндоржиева М.П., 2011; Whitehouse B., 2014)

Целью нашего исследования явилось выявление этнических особенностей распространенности, структуры и патогенеза женского эндокринного бесплодия и гормонозависимых заболеваний у женщин европеоидной и азиатской рас для обоснования дифференцированных подходов к охране репродуктивного здоровья. Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены задачи по определению частоты бесплодия в браке среди городского и сельского женского населения Республики Бурятия, структуры причин женского бесплодия и ее особенностей у пациенток европеоидной и азиатской рас, этнических особенностей наиболее частых клинико-патогенетических вариантов эндокринного бесплодия и гормонозависимых заболеваний у женщин азиатской и европеоидной рас и основных предикторов наиболее распространенных гормонозависимых заболеваний, ассоциированных с женским бесплодием. Далее в нашем исследовании решались задачи по оптимизации подходов к ранней диагностике бесплодия; по определению роли оксидативного стресса

при бесплодии, ассоциированном с синдромом поликистозных яичников и миомой матки у женщин различных этнических групп; выявлению наиболее значимых взаимосвязей гормонально-метаболических показателей при основных клинико-патогенетических вариантах женского эндокринного бесплодия и гормонозависимых заболеваниях и обоснованию дифференцированных подходов к ведению бесплодия у пациенток европеоидной и азиатской рас.

Объектом популяционного исследования для определения частоты бесплодия при активном выявлении явились 2038 женщин фертильного возраста (от 18 до 45 лет) основных этнических групп, проживающих в городской и сельской местностях на территории Республики Бурятия. Из них – 1128 русские, которые вошли в группу европеоидов, 910 - идентифицировали себя бурятками и составили группу азиаток) Из всей когорты обследуемых - 1495 женщин являлись уроженками города Улан-Удэ и 543 женщины проживали в сельских поселениях Республики Бурятия.

В ходе популяционного исследования все респондентки были разделены на пять категорий в соответствии с классификационным алгоритмом: фертильные, предполагаемо фертильные, первично бесплодные, вторично бесплодные и с неизвестной фертильностью.

В результате проведенного исследования установлено, что частота бесплодия в браке в Республике Бурятия при активном выявлении составляет 22,82% и не имеет существенных отличий среди европеоидов и азиаток - 21,9% и 23,96 %.

Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования других авторов: так в Западной Сибири, на примере Томской области, частота бесплодия составляла 16,7-19% (Филиппов О.С., 1999), а в Иркутской области - 18,9-21,3% (Кузьменко Е.Т., 2008).

Частота вторичного бесплодия в популяции женщин репродуктивного возраста в целом существенно выше, чем первичного - 13,79% против 9,03%. Данная закономерность прослеживается вне зависимости от этнической при-

надлежности женщин: у европеоидов доля вторичного бесплодия составила 12,23%, а первичного – 9,66%, а у азиаток – 15,71% и 8,24% соответственно. В то же время частота вторичного бесплодия в популяции азиаток выше в сравнении с таковой среди европеоидов: 15,71% против 12,23%.

В ходе исследования была определена частота бесплодия в браке при активном выявлении у городского и сельского населения в Республике Бурятия. У городских жительниц она составляет 19,67% и не имеет существенных отличий среди европеоидов и азиаток – 18,64% и 20,93% соответственно. Частота бесплодия в браке у сельского населения в Республике Бурятия составляет 31,49% и также не имеет существенных отличий среди европеоидов и азиаток – 30,79% и 32,36% соответственно. Далее было выявлено, что в популяции городского женского населения репродуктивного возраста частота вторичного бесплодия значительно превышает уровень первичного как в европеоидной, так и в азиатской этногруппах. В популяции сельских женщин частота первичного бесплодия существенно выше (19,15%), чем вторичного (12,34%) за счет женщин европеоидной расы.

В популяционном исследовании, проведенном ранее в Томской области, частота бесплодия в целом в сельском районе существенно не отличалась от таковой в традиционном городе и городе с развитой промышленностью, однако показатель частоты первичного бесплодия в сельской местности превышал таковой в городах (Филиппов О.С, 1999). В Иркутской области подобных различий описано не было (Кузьменко Е.Т., 2008).

Потенциальной причиной более высокого уровня бесплодия, преимущественно первичного, у сельских женщин, может быть несвоевременность оказания квалифицированной медицинской помощи при гинекологических заболеваниях, прежде всего, при воспалительных заболеваниях органов малого таза, что может обуславливать развитие трубно-перитонеального фактора бесплодия, и поздняя диагностика эндокринных причин бесплодия в сельской местности.

Анализируя данные официальной статистики, мы отметили, что с 2009 по 2012 г.г. заболеваемость и распространенность женского бесплодия в Республике Бурятия была существенно ниже, чем в СФО и РФ. Однако известно, что данные официальной статистики не отражают истинной частоты бесплодия в популяции (Кузьменко Е.Т., 2008). Поздняя диагностика бесплодия, наряду с другими факторами, может объясняться неэффективностью медицинской помощи и недостаточной мотивированностью пациенток (Swift В.Е., 2014). Для оптимизации подходов к ранней диагностике бесплодия было проведено операционное исследование, объектом которого явились женщины репродуктивного возраста, обратившиеся по любым причинам в течение 2014 года в женскую консультацию № 6 г. Улан-Удэ (опытный объект) и в женскую кон-сультацию № 2 г. Улан-Удэ (контрольный объект). На опытном объекте в течение 2014 года, в отличие от контрольного, у всех женщин репродуктивного возраста, обращавшихся по любому поводу в женскую консультацию, проводилась маркировка амбулаторных карт с указанием принадлежности пациентки к одной из групп фертильности: фертильные, предполагаемо фертильные, первично бесплодные, вторично бесплодные и с неизвестной фертильностью. В обеих женских консультациях учитывались показатели бесплодия, впервые выявленного в течение 2014 года, и проводилась оценка их динамики в сравнении с 2013 годом.

Маркировка амбулаторных карт с указанием принадлежности пациентки к одной из групп фертильности позволила в течение года существенно увеличить уровень впервые установленного бесплодия, при незначительном росте заболеваемости в контрольном районе. Эффективность использованного метода определялась, в основном, ростом уровня вторичного бесплодия. Таким образом, на опытном объекте существенно увеличился уровень впервые выявленного бесплодия, в отличие от контрольного объекта. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности внедренного метода ранней диагностики бесплодия на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Для определения структуры причин женского бесплодия и ее особенностей у пациенток европеоидной и азиатской рас был проведен ретроспективный и проспективный анализ данных обращаемости.

Ретроспективная оценка структуры причин женского бесплодия была проведена на основе анализа 253 амбулаторных карт женщин, страдающих бесплодием в браке, и состоящих на диспансерном учете в Центре планирования семьи и репродукции человека ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр» за 2013-2014 года. По данным обращаемости преобладало вторичное бесплодие 75,5%, первичное бесплодие установлено у 24,4% больных. В структуре причин женского бесплодия по данным обращаемости на первом месте по частоте стоит трубно-перитонеальный фактор, на втором месте – бесплодие, связанное с нарушением овуляции, среди причин которого наиболее значимыми являются СПКЯ и гиперпролактинемия. Миома матки по частоте выявления у бесплодных женщин стоит на третьем месте. Далее следуют мужской фактор и наружный генитальный эндометриоз. Полученные нами данные о структуре причин бесплодия сопоставимы с результатами исследований других авторов (Филиппов О.С., 1995, 1999, Кузьменко Е.Т., 2008, Ринчиндоржиева М.П., 2011).

Среди причин бесплодия по данным обращаемости нарушения овуляции, в том числе – СПКЯ и гиперпролактинемия, чаще выявлялись при первичном бесплодии: 66,1%, 51,6% и 38,7% против 37,7%, 20,9% и 24,6%, соответственно, при вторичном бесплодии. Трубно-перитонеальная форма, наоборот, чаще выявлялась при вторичном бесплодии - 81,1% против 45,1% при первичном бесплодии. При этом частота трубно-перитонеального бесплодия была значима выше у женщин из сельской местности (82,8%) по сравнению с городскими жительницами (68,8%). Ановуляторное бесплодие, наоборот, значимо чаще были диагностированы у городских жительниц (49,2%) по сравнению с сельчанками (31,2%), в том числе синдром поликистозных яичников (31,7% и 18,7%) и синдром гиперпролактинемии (32,2% и 15,6%), соответственно. По

данным Е.Т. Кузьменко (2008), в Иркутской области также наиболее распространенной причиной женского бесплодия является трубно-перитонеальный фактор (62%), который чаще выявляется у сельских жительниц (80,7%), чем у городских (70,5%). Нарушения овуляции также чаще выявлены у городских женщин (51%) и реже у сельских - 32 %; частота встречаемости гиперпролактинемии выше у городских жительниц с бесплодием (22,5 %), чем у сельчанок (12,6 %).

По нашим данным ановуляторное бесплодие по данным обращаемости значимо чаще регистрируется у азиаток - 57,4% против 35,2% у европеоидов за счет гиперпролактинемии: 42,6% у азиаток против 17,2% у европеоидов. Миома матки и наружный генитальный эндометриоз так же значимо чаще выявлялись у азиаток - 40,7% и 17,2% против 6,2% и 15,7% у женщин европеоидной расы. Отмечен более высокий уровень выявления СПКЯ у европеоидов (33,1%), чем у азиаток (22,2%).

В проспективное исследование были включены 738 женщин (631 европеоид, 107 азиаток) из бесплодных супружеских пар, у которых было проведено углубленное клиническое обследование и установлена структура основных факторов эндокринного бесплодия. Контрольную группу составили 56 фертильных женщин без эндокринной патологии (33 европеоида, 23 азиатки).

Структура причин женского эндокринного бесплодия по данным проспективного исследования в основном подтверждает результаты ретроспективного анализа. Так, по данным проспективного исследования ведущими причинами эндокринного бесплодия у женщин Республики Бурятия являются СПКЯ (20,7%) и гиперпролактинемия - 20,5%, частота которых при бесплодии была сопоставима. При этом были выявлены определенные этнические различия в распространенности СПКЯ: он встречался значительно чаще у бесплодных женщин европеоидной рас по сравнению с азиатками. Относительно низкий уровень СПКЯ в азиатской популяции был описан и ранее, однако иссле-

дования были не сравнительными (Chen X. et al., 2008; Li R. et al., 2013; Jiao J. et al., 2014).

В связи с этим далее для углубленного изучения в качестве модели нами был выбран СПКЯ – одна из важных причин эндокринного бесплодия женщин различных рас (Azziz R. et al., 2009, Wang S., Alvero R., 2013). В результате проведенного нами исследования установлено, среди клинических вариантов СПКЯ у женщин европеоидной расы значима доля фенотипа А, тогда как для женщин азиатской расы с СПКЯ более характерен фенотип D, с минимальной частотой фенотипа А. Полученные нами данные не подтверждают результаты сравнительного исследования фенотипов СПКЯ у китайок и датчанок, в ходе которого авторы показали более высокий уровень гиперандрогенизма у азиаток с СПКЯ в сравнении с европеоидами (Guo M., 2012). На наш взгляд, на результаты данного исследования могли повлиять особенности социально-экономических и прочих условий, характерных для стран, в которых проживали пациентки.

По данным нашего проспективного исследования определено, что у бесплодных женщин европеоидной расы с СПКЯ основные клинические проявления этого синдрома распределились в следующем порядке: ПКЯ по УЗИ 88,2%, что выявлялось существенно чаще, чем гиперандрогения (77,7%), включая гирсутизм (73,4%) и олиго/ановуляция (66,2%). Гиперандрогения, в свою очередь, отмечалась значимо чаще, чем олиго/ановуляция. У азиаток к основным клиническим проявлениям СПКЯ относятся: олиго/ановуляция 84,6%, и ПКЯ по УЗИ - 80,0%, тогда как гиперандрогения встречается реже - 61,5%. Хотя частота гирсутизма была сопоставима - 73,4% у европеоидов против 53,8% у азиаток, средний балл по шкале Ферримана-Галлвея у женщин азиатской расы с диагностированным СПКЯ был существенно ниже, чем у пациенток с СПКЯ европеоидной расы ($0,4 \pm 1,2$ балла против $5,2 \pm 4,1$). При сравнении концентраций андрогенов в сыворотке крови женщин с СПКЯ европеоидной и азиатской групп значимых различий по уровню общего тестостерона не выявлено.

стерона не установлено, в то же время у русских женщин с СПКЯ существенно выше концентрации ДГЭА-С. Таким образом, данные углубленного исследования подтверждают нашу гипотезу о том, что СПКЯ у женщин азиатской расы характеризуется меньшей выраженностью гиперандрогении.

Как было представлено выше, миома матки значительно чаще встречалась у бесплодных женщин азиатской расы, в сравнении с европеоидами. При этом, по нашим данным, миома матки при бесплодии ассоциирована с более низкой частотой гиперандрогении - 21,8% против 32,4% среди женщин, не имеющих миомы матки при сопоставимой частоте олиго/ановуляции (26,5% против 32,2%, соответственно) и поликистозных изменений яичников по УЗИ (31,3% против 38,1%, соответственно). Пациентки с миомой матки и бесплодием характеризуются более низким уровнем свободного тестостерона и ЛГ в сыворотке крови в сравнении с группой бесплодных женщин, не имеющих миомы матки ($2,3 \pm 1,2$ пмоль/л против $2,6 \pm 1,8$ пмоль/л и $5,7 \pm 3,8$ мМЕ/мл против $7,5 \pm 7,1$ мМЕ/л, соответственно), при несколько более высоком уровне ДГЭА-С ($4,3 \pm 3,2$ мкмоль/л против $4,1 \pm 2,6$ мкмоль/л). Для бесплодных женщин азиатской расы, имеющих миому матки, характерна меньшая частота ановуляции в сравнении с пациентками без миомы - 12% против 39,2%, тогда как у европеоидов частота ановуляции не зависела от наличия или отсутствия миомы - 28,9% против 30,9%, соответственно. У европеоидов зарегистрированы более низкие значения среднего балла оценки гирсутизма по шкале Ферримана-Галвея при наличии миомы матки, чем при ее отсутствии ($3,6 \pm 2,5$ и $3,8 \pm 3,4$, соответственно), тогда как у азиаток данная закономерность не выявлена.

По данным различных авторов существуют различные гипотезы и противоречивые факты влияния СПКЯ на формирование миомы матки. Так, считается, ряд изменений (повышенный уровень ЛГ, инсулинорезистентность, ожирение, артериальная гипертензия, повышенный уровень эстрадиола), регистрируемых при СПКЯ, могут рассматриваться, как факторы риска миомы

матки (Faerstein E. et al., 2000; Boynton-Jarrett R. et al., 2005; Wise L.A., 2005; Baird D.D. et al., 2006). С другой стороны, длительная ановуляция, дефицит прогестерона могут препятствовать развитию миомы матки при СПКЯ (Wise L.A. et al., 2004; Reis F.M. et al., 2015).

Для подтверждения полученных нами данных о том, что СПКЯ у обследованных женщин с бесплодием отрицательно ассоциирован с миомой матки и оценки других факторов, которые могут влиять на эту ассоциацию, был проведен многофакторный анализ с использованием нескорректированных и скорректированных моделей логистической регрессии.

Результаты моделирования представлены в виде значений отношения шансов (OR) и 95% доверительных интервалов (ДИ) для факторов, которые рассматривались как потенциально значимые относительно тестируемых гипотез и для оценки их вклада в реализацию риска/анти-риска. Выбор факторов был основан на собственных результатах и литературных данных, которые свидетельствуют о том, что на возникновение миомы матки может влиять этническая принадлежность, возраст, возраст менархе, использование КОК, тип бесплодия, курение, употребление алкоголя, образование, семейное положение, ИМТ.

В результате проведенного анализа установлено, что СПКЯ является фактором, снижающим риск миомы матки у женщин с бесплодием, однако это влияние реализуется преимущественно у пациенток в возрасте 30 лет и старше, у которых продемонстрирована протективная роль не только СПКЯ в целом, но и гиперандрогемии, в частности. Также установлено, что при сопоставимом возрасте СПКЯ является фактором, снижающий риск относительно миомы матки только у женщин европеоидной расы. Существенного влияния остальных факторов, снижающих риск миомы матки у женщин с бесплодием, (ИМТ, этническая принадлежность, возраст менархе, использование КОК, форма бесплодия, паритет) установлено не было.

С учетом выявленных закономерностей, далее мы остановились на некоторых механизмах развития наиболее распространенных форм женского бесплодия и гормонозависимых заболеваний с учетом расовой принадлежности пациентов. Ранее было убедительно продемонстрировано, что одним из неспецифических явлений, вовлеченных в патогенез репродуктивных нарушений как у женщин, так и у мужчин, является оксидативный стресс (Колесникова Л.И., 2008, 2010; Вантеева О.А., 2013; Кириленко Е.А., 2013; Данусевич И.Н., 2014). Установлена роль окислительного стресса у женщин с эндокринным бесплодием и гормонозависимыми заболеваниями (Ермолова Е.В., 2006; Скляр Н.В., 2008; Лабыгина А.В., 2010; Гребенкина Л.А., 2013; Попова Л.Н., 2013), показаны особенности дизрегуляторных процессов в различных этнических группах (Даренская М.А., 2014). Так, имеются сведения о том, что при эндокринном бесплодии женщины азиатской расы демонстрируют большую интенсивность процессов липопероксидации липидов и снижение активности ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной системы, в сравнении с пациентками европеоидной расы (Шипхинеева Т.И., 2012). При наружном генитальном эндометриозе, напротив, эффективность антиоксидантной защиты выше у азиаток, для которых оксидативный стресс не характерен (Цыренов Т.Б., 2013).

В связи с вышеизложенным нами была дана оценка показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантов у пациентов с бесплодием и СПКЯ. По нашим данным, при бесплодии в целом, независимо от наличия или отсутствия СПКЯ, регистрируется накопление конечных продуктов пероксидации липидов в сравнении с группой фертильных здоровых женщин. Состояние антиоксидантной системы женщин с СПКЯ, в отличие от таковых в группе бесплодных женщин без СПКЯ характеризуется снижением концентраций в сыворотке крови восстановленного глутатиона и ретинола.

Ранее было показано, что с СПКЯ ассоциировано увеличение концентрацией малонового диальдегида, снижение уровней глутатиона и повышение

активности супероксиддисмутазы; при этом изменений общей антиоксидантной активности отмечено не было (Murri M., 2013). В то же время ранее не исследовалась роль оксидативного стресса при различных фенотипах СПКЯ и с учетом этнической принадлежности пациенток.

По нашим данным, повышение концентраций конечных продуктов перекисидации липидов при СПКЯ в сравнении с контролем регистрируется вне зависимости от этнической принадлежности пациенток. Женщины с СПКЯ, независимо от расовой принадлежности, имеют более низкие показатели активности СОД в сравнении со здоровыми фертильными женщинами группы контроля и сниженные концентрации токоферола.

Снижение уровней восстановленного глутатиона при СПКЯ относительно группы сравнения зарегистрировано только у женщин европеоидной расы, тогда как для женщин с СПКЯ азиатской расы характерны пониженный уровень ретинола и более высокие относительно группы сравнения концентрации в сыворотке крови окисленного глутатиона.

У женщин с СПКЯ нами зарегистрированы повышенные относительно контрольных значений уровни окисленного глутатиона, при этом концентрации окисленного глутатиона у европеоидов с СПКЯ существенно ниже, чем у азиаток с СПКЯ. Отличительной особенностью состояния антиоксидантной системы женщин европеоидной расы является повышенный уровень общей антиокислительной активности сыворотки крови в сравнении с контролем, тогда как у азиаток данной закономерности не выявлено. Снижение ретинола в сравнении с контролем характерно только для азиаток с СПКЯ.

При оценке особенностей оксидативного стресса в зависимости от выраженности ГА нами обнаружено, что, хотя средние концентрации МДА превышают контрольные значения при всех фенотипах СПКЯ, концентрации окисленного глутатиона у женщин с СПКЯ превышают контрольные значения с максимальным уровнем показателя при «неандрогенном» фенотипе D. Снижение концентраций токоферола регистрируются только при «неклассиче-

ских» фенотипах СПКЯ С, при этом уровень токоферола максимален при фенотипе А, что существенно выше, чем при фенотипах С и D. «Классические» фенотипы СПКЯ также характеризуются значительным повышением концентраций ретинола относительно контроля и в сравнении с его уровнем у пациенток с «неандрогенным» фенотипом D. Это было подтверждено и при сравнительном анализе в объединенной группе женщин с фенотипами СПКЯ А, В и С, характеризующимися наличием гиперандрогении, относительно группы с фенотипом D.

Таким образом, ГА сопровождается мобилизацией неферментативного звена АОС, а именно - жирорастворимого витамина ретинола, который, как было показано в экспериментах, имеет значение для оценки индивидуализированного прогноза пролиферативной активности (Li С., Imai М., Yamasaki М. et al., 2017; Diener С., Resendis-Antonio О., 2016).

При изучении этнических аспектов формирования оксидативного стресса в зависимости от выраженности ГА, нами было отмечено, что у женщин европеоидной расы общая антиокислительная активность существенно повышена относительно контрольных значений не только при гиперандрогенных фенотипах А, В и С, но и при «неандрогенном» фенотипе D, однако уровень ретинола превышает контрольные значения только в группе женщин с СПКЯ, сопровождающимся гиперандрогенией. Существенное снижение концентраций токоферола относительно контроля выявлено только при «неандрогенном» фенотипе D. Недостаточная активность СОД и повышенный уровень окисленного глутатиона у женщин европеоидной расы с СПКЯ обнаружены при всех фенотипах СПКЯ, независимо от наличия или отсутствия гиперандрогении.

У пациенток азиатской расы, напротив, ОАА при гиперандрогенных фенотипах СПКЯ значимо ниже, чем у женщин с фенотипом D и в сравнении с контрольной группой. Активность СОД у азиаток с СПКЯ снижена относительно контрольных значений вне зависимости от фенотипа СПКЯ, а уровень

окисленного глутатиона существенно повышен в сравнении с контролем при «неандрогеном» фенотипе D. Существенных отличий концентраций токоферола и ретинола в сыворотке крови азиаток с гиперандрогенными фенотипами СПКЯ в сравнении с контролем не обнаружено, однако у женщин с фенотипом D выявлено снижение концентраций токоферола и ретинола в сравнении с таковыми в группе контроля. Важно отметить, что концентрации ретинола при фенотипе D существенно ниже у азиаток в сравнении с женщинами европеоидной расы с данным фенотипом СПКЯ.

Таким образом, у женщин азиатской расы отсутствуют признаки мобилизации антиоксидантных систем, обусловленной гиперандрогенией, что, по-видимому, является одной из причин более высокого, чем у европеоидов, риска гормонозависимых пролиферативных заболеваний.

Чтобы установить роль оксидативного стресса при бесплодии, ассоциированном с миомой матки, у женщин различных этнических групп нами также исследовались показатели, характеризующие процессы пероксидации липидов и состояние АО системы. Процессы пероксидации липидов у бесплодных женщин с миомой матки, как и у пациенток без миомы матки, характеризуются накоплением конечных продуктов пероксидации липидов. Универсальными, не зависящими от наличия или отсутствия миомы матки у бесплодных женщин, закономерностями являются также: повышение относительно контрольных значений уровней окисленного глутатиона, снижение активности СОД, концентраций токоферола и ретинола. При этом концентрации ретинола при миоме матки существенно ниже, чем у бесплодных женщин без миомы матки.

При миоме матки у бесплодных женщин как европеоидной расы, так и у азиаток, состояние антиоксидантной защиты характеризуется недостаточной активностью СОД при одновременном снижении содержания токоферола. Увеличение уровня МДА относительно контрольных значений регистрируется только у азиаток с миомой матки. Хотя у женщин европеоидной расы с мио-

мой матки уровни ретинола снижены относительно контрольных значений, они выше, чем у азиаток с данным заболеванием. Кроме того, у женщин европеоидной расы, в отличие от азиаток, при миоме матки повышена ОАА. Таким образом, несмотря на наличие гормонозависимого заболевания, состояние процессов ПОЛ у женщин европеоидной расы в сравнении с азиатками характеризуется более низкими уровнями продуктов ПОЛ и более высокой активностью антиоксидантной системы.

Корреляционный анализ количественных показателей гормонального статуса и процессов СРО-АОА проводился как для всей группы женщин репродуктивного возраста с бесплодием, так и в отдельных ее подгруппах (с наличием и отсутствием поликистоза яичников, а так же с наличием и отсутствием миомы матки).

В результате корреляционного анализа были определены наиболее значимые взаимосвязи гормонально-метаболических показателей при основных клиничко-патогенетических вариантах женского эндокринного бесплодия и гормонозависимых заболеваниях. При СПКЯ состояние гормонально-метаболических систем у женщин с бесплодием характеризуется наличием положительной корреляционной связи тестостерона и ретинола, а также отрицательной связи ЛГ и ДК, преимущественно за счет женщин европеоидной расы. У пациенток с миомой матки отсутствуют значимые взаимосвязи, которые регистрируются у женщин, не имеющих миомы матки: отрицательная корреляционная связь между тестостероном и МДА, положительные связи между тестостероном, ОАА, тестостероном и токоферолом, ДГЭАС и ОАА, характерные в основном, для пациенток европеоидной расы.

Таким образом, в результате проведенного нами исследования установлена частота бесплодия в браке в Республике Бурятия, которая не зависит от этнической принадлежности женщин, однако чаще регистрируется у жительниц села. Благодаря оценке статуса фертильности женщин репродуктивного возраста на амбулаторно-поликлиническом этапе, независимо от повода их обра-

щения за медицинской помощью, нам удалось существенно повысить уровень впервые установленного бесплодия, преимущественно за счет его вторичной формы.

При исследовании структуры эндокринных причин женского бесплодия и гормонозависимых заболеваний, ассоциированных с бесплодием, нами установлены этнические особенности эндокринного бесплодия у женщин европеоидной и азиатской рас. Подтверждена гипотеза о том, что наличие гиперандрогенизма является фактором, снижающим риск миомы матки у женщин с бесплодием, и установлено, что протективное влияние гиперандрогении реализуется только у пациенток европеоидной расы и в группе женщин в возрасте 30 лет и старше.

В ходе проведения исследования впервые выявлено, что у бесплодных пациенток европеоидной расы, в отличие от женщин азиатской этнической принадлежности, универсальные процессы гиперпероксидации липидов сопровождаются эффективным компенсаторным повышением активности некоторых компонентов антиоксидантной защиты, наиболее выраженным при «классических», «гиперандрогенных» фенотипах СПКЯ. Также установлено, что миома матки у женщин азиатской расы ассоциирована с развитием оксидативного стресса на фоне отсутствия протективного влияния гиперандрогении и существенно более значимой, чем у пациенток европеоидной расы, недостаточности гормоноподобного жирорастворимого антиоксиданта ретинола. Полученные данные являются основанием для оптимизации подходов к диагностике и лечению бесплодия на всех этапах оказания индивидуализированной квалифицированной медицинской помощи.

Выводы:

1. Частота бесплодия в браке в Республике Бурятия при активном выявлении составляет 22,8% (95% ДИ: 21-24,7) и не имеет существенных отличий в европеоидной и азиатской популяциях. Уровень бесплодия в сельской популяции выше, чем в городской (31,5%; 95% ДИ: 27,7-35,5) и 19,7% (95% ДИ: 17,7-21,8), $p=0,001$, с более высокой частотой первичного бесплодия у сельских женщин в сравнении с городскими - 19,2% (95% ДИ: 16,1- 22,7) и 5,35% (95% ДИ: 4,31-6,62), соответственно, $p=0,001$.

2. Маркировка амбулаторных карт с указанием принадлежности пациентки к одной из групп фертильности позволила в период с 2013 по 2014 г.г. существенно увеличить уровень впервые установленного бесплодия - на 35‰, при росте заболеваемости в контрольном районе только на 9‰ ($p=0,004$ в сравнении с контролем). Эффективность использованного метода определяется, в основном, увеличением на 35‰ числа женщин с зарегистрированным вторичным бесплодием ($p=0,0004$ в сравнении с динамикой показателя в контрольном районе).

3. По данным ретроспективного анализа обращаемости ведущими причинами женского бесплодия в Республике Бурятия являются: трубно-перитонеальный фактор - 72,3% (95% ДИ: 66,5-77,5) и бесплодие, связанное с нарушением овуляции - 44,6% (95% ДИ: 38,7- 50,8), среди причин которого наиболее значимыми являются СПКЯ - 28,4% (95% ДИ: 23,2-43,3) и гиперпролактинемия - 28% (95% ДИ: 22,9-33,9).

4. У женщин азиатской расы в сравнении с европеоидами существенно чаще регистрируется гиперпролактинемия (42,6%, 95% ДИ: 33,7-52,1, против 17,2%, 95% ДИ: 11,9- 24,3, $p=0,001$), миома матки и наружный генитальный эндометриоз (40,7%, 95% ДИ: 31,9-50,2, против 17,2% , 95% ДИ: 11,9-24,3, $p=0,003$, и 15,7%, 95% ДИ: 9,9-23,9) против 6,2%, 95% ДИ: 3,2-11,5, $p=0,01$,

соответственно). Для женщин европеоидной расы более характерен СПКЯ: 33,1% (95% ДИ: 25,9-41,1) против 22,2% (95% ДИ: 15,4-31,0) у азиаток, $p=0,05$.

5. Результаты проспективного исследования подтверждают, что СПКЯ встречается значительно чаще у женщин европеоидной расы, чем у азиаток: 22,1% (95% ДИ: 18,9-25,4) против 12,1% (95% ДИ: 7,1-19,8), соответственно ($p=0,02$). У бесплодных женщин азиатской расы, в свою очередь, существенно чаще обнаруживается гиперпролактинемия - у 33,6% (95% ДИ: 25,4-43,1) против 19,8% у европеоидов (95% ДИ: 15,1-21,1) ($p=0,001$), преждевременная овариальная недостаточность - 4,79% (95% ДИ: 1,7-10,7) у азиаток против 1,6% (95% ДИ: 0,7-2,7) среди европеоидов, $p = 0,041$) и миома матки - 24,0% (95% ДИ: 16,9-32,6) против 16,2% (95% ДИ: 13,4-19,5), $p=0,05$.

6. К наиболее частым клиническим проявлениям СПКЯ у женщин европеоидной расы относятся: ПКЯ по УЗИ (95% ДИ: 81,5-92,7), гиперандрогения 77,7% (95% ДИ: 70,1-83,9), включая гирсутизм 73,4% (95% ДИ: 65,5-80,1) и олиго/ановуляция 66,2% (95% ДИ: 57,9-73,5). У женщин азиатской расы к основными клиническими проявлениями СПКЯ относятся олиго/ановуляция - 84,6% (95% ДИ: 56,5-96,9) и ПКЯ по УЗИ - 80,0% (95% ДИ: 47,9-95,4), тогда как гиперандрогения - 61,5% (95% ДИ: 35,4-82,4), включая гирсутизм - 53,8% (95% ДИ: 29,1-76,8), регистрируется значительно реже.

7. Среди клинических вариантов СПКЯ у женщин европеоидной расы с сопоставимой частотой преобладают гиперандрогенные фенотипы С (33,8%) и А (29,5%), тогда как у женщин азиатской расы частота фенотипа А минимальна (7,7%). При этом у европеоидов выше, чем у азиаток, концентрации ДГЭА-С в сыворотке крови ($4,8 \pm 3,3$ мкмоль/л против $2,1 \pm 0,8$ мкмоль/л, $p=0,04$).

8. Миома матки при бесплодии ассоциирована с более низкой частотой гиперандрогении - 21,8% против 32,4% среди женщин, не имеющих миомы матки, $p=0,04$. Пациентки с миомой матки и бесплодием характеризуются более низким уровнем свободного тестостерона и ЛГ в сыворотке крови в сравнении с группой бесплодных женщин, не имеющих миомы матки ($2,3 \pm 1,2$

пмоль/л против $2,6 \pm 1,8$ пмоль/л, $p=0,001$ и $5,7 \pm 3,8$ мМЕ/мл против $7,5 \pm 7,1$ мМЕ/л, $p=0,001$, соответственно).

9. Установлено, что у бесплодных пациенток с СПКЯ в целом и с ГА, в частности, снижена вероятность обнаружения миомы матки (ОШ= 0,44; 95% ДИ 0,22-0,89; $p=0,02$ и ОШ=0,44; 95% ДИ 0,19-1,01; $p=0,05$, соответственно) преимущественно за счет женщин в возрасте ≥ 30 лет и, при сопоставимом возрасте, - за счет пациенток европеоидной расы.

10. При СПКЯ, вне зависимости от этнической принадлежности пациенток, отмечается повышение концентраций МДА в сыворотке крови относительно контроля ($1,45 \pm 1,2$ мкмоль/л у европеоидов против $0,91 \pm 0,3$ мкмоль/л, $p=0,03$ и $1,09 \pm 0,4$ мкмоль/л у азиаток против $0,81 \pm 0,3$ мкмоль/л, $p=0,03$), более низкие показатели активности СОД ($1,67 \pm 0,1$ усл.ед. против $2,08 \pm 0,3$ усл.ед., $p=0,001$ и $1,75 \pm 0,1$ усл.ед. против $2,09 \pm 0,2$ усл.ед., $p=0,001$ у европеоидов и азиаток, соответственно); и сниженные концентрации токоферола (у европеоидов $8,21 \pm 3,8$ мкмоль/л против $10,18 \pm 2,1$ мкмоль/л, $p=0,02$, и у азиаток $7,41 \pm 2,5$ мкмоль/л против $11,49 \pm 3,1$ мкмоль/л, $p=0,01$).

11. Отличительной особенностью состояния антиоксидантной системы женщин европеоидной расы с СПКЯ является повышенный относительно контроля уровень ОАА сыворотки крови в сравнении с контролем ($16,67 \pm 13,6$ усл.ед. против $10,25 \pm 3,6$ усл.ед., $p=0,04$). Снижение концентраций в сыворотке крови восстановленного глутатиона при СПКЯ характерно для женщин европеоидной расы ($2,15 \pm 0,4$ ммоль/л против $2,21 \pm 0,3$ ммоль/л, соответственно, $p=0,01$), а снижение уровней ретинола – для пациенток азиатской расы с СПКЯ ($0,46 \pm 0,1$ мкмоль/л против $0,71 \pm 0,3$ мкмоль/л, $p=0,04$).

12. Уровень ретинола у объединенной группы женщин с фенотипами СПКЯ, характеризующимися наличием гиперандрогении (А, В и С), существенно выше, чем при фенотипе D и в контроле ($0,87 \pm 0,6$ мкмоль/л против $0,67 \pm 0,4$ мкмоль/л и против $0,59 \pm 0,1$ мкмоль/л, $p=0,015$ и $p=0,003$, соответственно). Существенное снижение концентраций токоферола относительно

контроля выявлено только при «неандрогенном» фенотипе D ($7,7 \pm 4,3$ мкмоль/л против $10,18 \pm 2,9$ мкмоль/л, $p=0,02$). В то же время увеличение уровня ретинола относительно контрольных значений при СПКЯ, сопровождающемся гиперандрогенией, регистрируется только у женщин европеоидной расы ($0,9 \pm 0,6$ мкмоль/л против $0,59 \pm 0,1$ мкмоль/л, $p=0,009$).

13. Состояние АОЗ у бесплодных женщин с миомой матки, как и у пациенток без миомы матки, характеризуется снижением уровней ретинола относительно контрольных значений ($0,72 \pm 0,5$ мкмоль/л и $0,93 \pm 0,6$ мкмоль/л против $0,55 \pm 0,1$ мкмоль/л в контроле, $p=0,008$ и $p=0,001$, соответственно), однако у женщин с бесплодием и миомой матки концентрации ретинола существенно ниже, чем у пациенток без миомы матки ($0,72 \pm 0,5$ мкмоль/л против $0,93 \pm 0,6$ мкмоль/л, $p=0,001$). Более высокие концентрации ретинола при отсутствии миомы матки ($0,96 \pm 0,6$ мкмоль/л против $0,76 \pm 0,6$ мкмоль/л у пациенток с миомой, $p=0,008$) характерны только для женщин европеоидной расы.

14. При СПКЯ состояние гормонально-метаболических систем у женщин с бесплодием характеризуется наличием положительной корреляционной связи тестостерона и ретинола ($r=0,24$; $p=0,02$), а также отрицательной связи ЛГ и ДК ($r=-0,21$; $p=0,04$), преимущественно за счет женщин европеоидной расы ($r=-0,24$; $p=0,03$). У пациенток с миомой матки отсутствуют значимые взаимосвязи, которые регистрируются у женщин, не имеющих миомы матки: отрицательная корреляционная связь между тестостероном и МДА ($r=-0,22$; $p=0,0001$), положительные связи между тестостероном, ОАА ($r=0,13$; $p=0,02$), тестостероном и токоферолом ($r=0,13$; $p=0,02$), ДГЭАС и ОАА ($r=0,29$; $p=0,008$), характерные в основном, для пациенток европеоидной расы.

Практические рекомендации:

1. Для оптимизации диагностики бесплодия на амбулаторно-поликлиническом этапе рекомендуется маркировка амбулаторных карт с указанием принадлежности пациентки к одной из групп фертильности (фертильные, предполагаемо фертильные, первично бесплодные, вторично бесплодные, с неизвестной фертильностью).

2. При оказании лечебно-диагностической помощи женщинам с бесплодием, проживающим в Республике Бурятия, рекомендуется принимать во внимание особенности структуры причин бесплодия в городской и сельской популяциях: большую частоту трубно-перитонеального фактора бесплодия у сельских жительниц в сравнении с горожанками, и, напротив, преобладание ановуляторного бесплодия, в том числе СПКЯ и синдрома гиперпролактинемии, у городских жительниц.

3. Для оптимизации диагностики СПКЯ в различных этнических группах необходимо принимать во внимание, что наиболее значимыми критериями диагностики СПКЯ у женщин азиатской расы является олиго/ановуляция и поликистозная трансформация яичников по данным ультразвуковой диагностики. У пациенток европеоидной расы ведущими проявлениями СПКЯ являются ПКЯ по УЗИ и гиперандрогения, прежде всего – гирсутизм.

4. Для дифференцированного подхода к ведению бесплодия рекомендуется активное выявление недостаточности ретинола (шифр МКБ-10: E50) у пациенток азиатской расы с миомой матки и бесплодием, а также у бесплодных женщин европеоидной расы с миомой матки, не имеющих СПКЯ или, как минимум, ГА.

Список сокращений:

АОА - антиокислительная активность

АОЗ - антиоксидантная защита

АМК – активные молекулы кислорода

ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза

ВДКН - врождённая дисфункция коры надпочечников

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГСГ - гистеросальпингография

Дв. св. - двойные связи

ДГЭА-С - дигидроэпиандростерон-сульфат

ДК - диеновые конъюгаты

ИМТ- индекс массы тела

ИППП - инфекции, передающиеся половым путем

ИФА - иммуноферментный анализ

КД-СТ - кетодиены и сопряжённые триены

КОС – коэффициент окислительного стресса

ЛГ - лютеинизирующий гормон

МДА - малоновый диальдегид

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МРТ - магнито-резонансная томография

НМЦ - нарушения менструального цикла

ОАА – общая антиокислительная активность

ОР - относительный риск

ОС - окислительный стресс

ОШ – отношение шансов

ПИФ - прямая иммунофлюоресценция

ПОЛ - перекисное окисление липидов

ПРЛ- пролактин
ПЦР - полимеразная цепная реакция
СПКЯ – синдром поликистозных яичников
СОД - супероксиддисмутаза
СРО - свободнорадикальное окисление
ТБК – тиобарбитуровая кислота
ТПБ – трубно-перитониальное бесплодие
ТТГ - тиреотропный гормон
Т4 - тироксин
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
GPO – глутатионпероксидаза
GR – глутатионредуктаза
GSH - глутатион восстановительный
GSSG - глутатион окислённый

Список литературы

1. Адамян, Л. В. Патогенетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия / Л. В. Адамян, Д. Ф. Салимова, Л. М. Кондратович // Проблемы репродукции. – 2015. –Т.21, № 6. - С. 90-96.
2. Андреева, Е.Н. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза синдрома поликистозных яичников/Е.Н. Андреева, Т.В. Семичева, А.Ф. Веснина // Проблемы репродукции. - 2007. - Т. 13, № 6. - С. 29-35.
3. Антропология: учеб. для студ. ун-тов. – 3 - е изд., перераб. и доп. / А.А. Рогинский, Н. Г. Левин. - М.: Высшая школа, 1978. – 34 с.
4. Антропология и этническая история / под ред. Т. И. Алексеевой. —2-е изд., дополненное. — М.: Научный мир, 2002. —342 с.
5. Аталян, А.В. Состояние гормонально-метаболической системы у женщин с функциональной гиперпролактинемией и бесплодием: автореф. дис. ... канд. биол. наук / А.В. Аталян. - Иркутск, 2008. - 22 с.
6. Вантеева, О.А. Закономерности изменений окислительного стресса и системы глутатиона у мужчин репродуктивного возраста с бесплодием: автореф. дис. ... канд. биол. наук / О.А. Вантеева. – Иркутск, 2013. – 22 с.
7. Виноградов, А. Г. Население стран мира с древнейших времен по настоящее время: демография. Статистические таблицы. Часть 1 / А. Г. Виноградов — 458 с.
8. Волчегорский, И.А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови./ И.А. Волчегорский, А.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский, Р.И. Лифшиц // Вопросы медицинской химии. – 1989. - №1. – С.127-131.
9. Вот какие мы – россияне. Об итогах Всероссийской переписи населения 2010. – Российская газета. – 2011. - N5660 от 16 декабря.

10. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопр. мед. химии. - 1987. - №1. - С. 118 – 122.
11. Гребенкина, Л.А. Окислительный стресс как патогенетическое звено женской инфертильности: автореф. дис. ... докт. биол. наук / Л.А. Гребенкина. – Иркутск, 2013. – 42 с.
12. Гржибовский, А.М. Доверительные интервалы для частот и долей / А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. - №5. – С. 57-60.
13. Данусевич, И.Н. Основные маркеры дизрегуляции иммунной, эндокринной систем и свободнорадикального окисления липидов у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим воспалением эндометрия: автореф. дис. ... докт. мед. наук / И.Н. Данусевич. – Иркутск, 2014. –28с.
14. Даренская, М.А. Особенности дизрегуляторных процессов в различных этнических группах: автореф. дис. ... докт. биол. наук / М.А. Даренская. – Иркутск, 2014. –32с.
15. Дедов, И. И. Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы / И. И. Дедов // Проблемы эндокринологии. - 2010. - Т. 56, № 4. С. 3-8.
16. Дерябин, В. Е. Современные восточнославянские народы. Восточные славяне. Антропология и этническая история / Под ред. Т. И. Алексеевой. — Издание 2-е, дополненное. — Москва: Научный мир, 2002. — С. 30—59. — 342 с.
17. Дубинская, Е. Д. Оксидативный стресс и эндогенная интоксикация у пациенток с бесплодием и перитонеальной формой эндометриоза с учетом полиморфизма гена *pat2* / Е. Д. Дубинская, Т. А. Федорова, Н. В. Лаптева, О. М. Векилян // Проблемы репродукции. – 2014. - №4. - С. 39-44.

18. Дубровина, С. О. Синдром поликистозных яичников: стратегия обследования и лечения / С. О. Дубровина // Проблемы репродукции. -2014. - №6. - С. 10-16.
19. Ермолова, Е.В. Диагностическая значимость гормонально-метаболических нарушений при бесплодии, ассоциированном с генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Ермолова. – Иркутск, 2006. –24 с.
20. Жеребило, Т.В. Термины и понятия лингвистики: Общее языкознание. Социоллингвистика: Словарь-справочник / Т.В. Жеребило. - Назрань: ООО «Пилигрим», 2011. -280 с.
21. Зеленина, Н.В. Синдром поликистозных яичников - проявление социально-адаптационного напряжения / Н.В. Зеленина, С.В.Бескровных, О.Л.Молчанов // Российский вестник акушера гинеколога. - 2012. - № 3. - С. 67-74.
22. Интегральный показатель оценки окислительного стресса в крови человека/Л.И. Колесникова, Н.В. Семенова, Л.А. Гребенкина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2014. - № 6. - С. 680-683.
23. Калугина, А.С. Синдром поликистозных яичников: современные представления и роль в проблеме бесплодия (обзор литературы)/ А.С.Калугина, К.Ю. Бобров // Проблемы репродукции. - 2015. – Т.21, №2. - С. 31-35.
24. Кириленко, Е.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у мужчин с хроническим урогенитальным трихомонозом и патоспермией: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Е.А. Кириленко.– Иркутск, 2013. – 24 с.
25. Клебанов, Г.И. Оценка АОА плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин // Лаб. дело. - 1988. - №5. - С. 59-60.

26. Козлов В.И. Русские в Российской Федерации/В.И.Козлов// Вестник Российской Академии Наук. – 1995. – Т.65, № 3. -С. 195—205.
27. Корнакова, Н.В. Функциональное состояние системы "перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита" у женщин с эндокринным бесплодием: автореферат дис. ... канд. биол.наук / Н.В. Корнакова. - Иркутск, 2008. - 22 с.
28. Кравцова, О.В. Особенности соматического здоровья, нейроэндокринной регуляции и процессов ПОЛ-АОЗ у девушек-подростков в сельской и городской местности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Кравцова. – Иркутск, 2013. – 26 с.
29. Краснопольская, К.В. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке / К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко. - М.: Гэотар-медиа, 2014. - 376 с.
30. Кузнецова, И.В. Роль окислительного стресса и антиоксидантной защиты в репродукции человека / И.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 3. - С. 116-121.
31. Кузьменко, Е.Т. Клинико-эпидемиологические аспекты бесплодия в браке: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Т. Кузьменко. – Иркутск, 2008. – 22 с.
32. Кулаков, В.И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / В.И. Кулаков. - Ярославль: Гринго, 2006. - 616 с.
33. Лабыгина, А.В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия: автореф. дис. ... докт. мед. наук / А.В. Лабыгина. – Иркутск, 2010. – 38 с.
34. Лизнева, Д.В. Современные тенденции диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников (обзор международных рекомендаций) /Д.В. Лизнева, А.И. Сеницына, Д.М. Яранов // Проблемы репродукции. – 2014. - №4. - С. 21-27.

35. Манухин, И.Б. Ановуляция и инсулинорезистентность. Руководство для врачей / И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Н.Б. Чагай. - М.: Гэотар-медиа, 2006. - 416 с.

36. Мешкова, О.А. Проблема вторичного бесплодия: распространенность и современные методы лечения / О.А. Мешкова, М.А. Дигаева, Д.Ю. Богданов, А.Л. Саакова // Эндоскопическая хирургия. - 2015. - № 4.- С. 69-75.

37. Назаренко, Е.Г. Патология шейки матки при эндокринных формах бесплодия. принципы ведения больных: автореф.дис. ... канд. мед. наук / Е.Г. Назаренко. - М., 2007. - 25 с.

38. Назаренко, Т.А. Бесплодие и возрастные пути решения проблемы / Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишиева. - М.: Медпресс-информ, 2014. - 216 с.

39. Найдуква, А.А. Генетические аспекты формирования синдрома поликистозных яичников / А.А. Найдуква, Е.К. Каприна, А.Е. Донников, Г.Е. Чернуха // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 3. - С.16-22.

40. Овсянникова, Т.В. Дифференциальная диагностика и лечение бесплодия при гиперпролактинемии / Т.В. Овсянникова // Гинекология. - 2014. - №2. - С. 34-37.

41. Оценка антиоксидантного статуса у женщин с эндокринным бесплодием / Л.И.Колесникова, Н.В. Семенова, А.В. Лабыгина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2010. - № 4. - С.57-60.

42. Пероксидация липидов и система антиоксидантной защиты у женщин с эндокринными факторами бесплодия/ Л.И.Колесникова, В.А. Петрова, А.В. Лабыгина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2008. - № 1. - С.52-56.

43. Подзолкова, Н.М. Современные представления о синдроме поликистозных яичников / Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода // Фарматека. - 2016. - №1. - С. 6-13.

44. Подзолкова, Н.М. Эндокринное бесплодие: от программируемого зачатия до экстракорпорального оплодотворения. Руководство для врачей /

Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова, Ю.А. Колода. - М.: Гэотар-медиа, 2015. - 112 с.

45. Попова, Л.Н. Основные закономерности нарушений элементного статуса, процессов перекисидации липидов и антиоксидантной защиты у пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Н. Попова. – Иркутск, 2013. – 18 с.

46. Происхождение и этническая история русского народа по антропологическим данным / отв. ред. Бунак В. В. — М.: Наука, 1965. —414 с.

47. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю.Реброва. -М.: МедиаСфера, 2002. - 312 с.

48. Ринчиндоржиева, М.П. Женское бесплодие в промышленном городе Республики Бурятия: эпидемиология, клинические формы, факторы риска: дис. ... канд. мед. наук / М.П. Ринчиндоржиева. – Иркутск, 2011. –19 с.

49. Рудакова, Е.Б. Женское бесплодие и неспецифические инфекции нижнего отдела половых путей / Е.Б. Рудакова, Л.Ю. Замаховская // Лечащий врач. - 2015. - №12. - С.12-14.

50. Савочкина, Ю. В. СПКЯ (синдром поликистозных яичников): клиника, диагностические критерии, принципы восстановления репродуктивной функции и коррекции метаболических осложнений / Ю. В.Савочкина. - Минск: Доктордизайн, 2014. - 86 с.

51. Сафина, М.Р. Синдром поликистозных яичников: мультидисциплинарная проблема в руках семейного врача / М.Р. Сафина, О.С. Лобачевская, Н.А. Елинская // Медицинские новости. – 2011. – №2. – С. 45-50.

52. Северинова, Е.А. Особенности этиологической структуры эндокринного бесплодия женщин, проживающих на севере России / Е.А. Северинова, И.О. Велегжанинов, М.Б. Охалкин // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 1.- С.65-69.

53. Семенова, А.А. Функциональное состояние яичников у коренных жительниц севера с трубно-перитонеальным бесплодием: автореферат дис. ... канд. мед. наук / А.А. Семенова. - Пермь, 2012. - 22 с.
54. Синдром поликистозных яичников / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: Медицинское информационное агентство, 2007. - 370 с.
55. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). - М., 2015. - 23 с.
56. Система пероксидации липидов - антиоксидантная защита при контрацепции и эндокринном бесплодии/ Л.И.Колесникова, Л.А. Гребенкина, Б.Я.Власов [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2012. - № 6. - С.14-17.
57. Скляр, Н.В. Основные закономерности нарушений метаболизма эстрогенов, процессов пероксидации липидов и антиоксидантной защиты у женщин с миомой матки и бесплодием: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Скляр. – Иркутск, 2008. –22 с.
58. Соболева, Е.Л. Этиология, патогенез, клиника и лечение синдрома поликистозных яичников / Е.Л. Соболева // Лечение и профилактика. - 2012. - № 1 (2). - С. 88-98.
59. Солодова, Е.И. Закономерности изменений циркадной ритмики секреции мелатонина и процессов свободнорадикального окисления липидов у женщин с нарушением сна в различные фазы климактерического периода: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.И. Солодова. – Иркутск, 2013. –22 с.
60. Сухих, Г.Т. Эндокринно-метаболические особенности у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Г.Т.Сухих, А.М. Бирюкова, Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 45–49.

61. Сухонослова, Е.Л. Современные взгляды на патогнез, диагностику и лечение синдрома поликистозных яичников / Е.Л. Сухонослова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2015. - № 4. - С.128-133.

62. Табеева, Г.И. Полиморфизм гена *fmr1* при синдроме поликистозных яичников / Г.И. Табеева, Ю.И. Немова, А.А. Найдукова, Е.Б. Кузнецова, Д.Б. Залетаев, Г.Е. Чернуха // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 3.- С.50-56.

63. Терешин, А.Т. Состояние репродуктивной системы у больных с синдромом поликистозных яичников / А.Т. Терешин, А.Х. Болатчиев, Л.Л. Логвина, Л.А. Бучко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, №4. - С.15-20.

64. Устинова, Т.А. Бесплодие в Кемеровской области / Т.А. Устинова, Н.В. Артымук, В.В. Власова, А.Я. Пыжов // Мать и дитя в Кузбассе. - 2010. - № 1. - С. 37-39.

65. Филиппов, О.С. Бесплодный брак в Западной Сибири: автореф. дис. ... докт. мед. наук / О.С.Филиппов. – М., 1999. –20 с.

66. Филиппов, О.С. Эпидемиология и структура бесплодного брака в г. Томске: дис. ... канд. мед. наук / О.С.Филиппов. – Томск, 1995. –114 с.

67. Фролова, Н.И. Бесплодие у женщин молодого фертильного возраста Забайкальского края / Н.И.Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Л.И. Анохова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. - 2014. - № 4.- С.45-49.

68. Фролова, Н.И. Гинекологическая заболеваемость молодых женщин с позиций воспроизводственных потенциалов Забайкальского края: медико-демографические параллели / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Т.М. Баркан, И.Б. Плоткин // Мать и дитя в Кузбассе. - 2013. - № 4. - С. 19-24.

69. Фролова, Н.И. Эпидемиология и причины бесплодия у девушек в возрасте 18-25 лет как характеристика демографического потенциала популяции / Н.И.Фролова, Т.Е. Белокриницкая, Л.И. Анохова, Т.В. Богомазова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2015. - №3. - С.19-25.

70. Цыренов, Т.Б. Этнические аспекты формирования наружного генитального эндометриоза (клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.Б.Цыренов. – Иркутск, 2013. –19 с.

71. Чеботникова, Т.В. Клинические проявления синдрома поликистозных яичников в позднем репродуктивном периоде и постменопаузе / Т.В.Чеботникова, Г.Н. Давыдова, Ж.Л. Холодова [и др.] //Акушерство и гинекология. - 2012. - № 1. - С.64-69.

72. Чернуха, Г.Е. Представленность неслучайной инактивации хромосомы X и полиморфизма гена андрогенного рецептора при различных фенотипах синдрома поликистозных яичников / Г.Е. Чернуха, Ю.И. Немова, И.В. Блинова, В.В. Руденко // Акушерство и гинекология. - 2013. - №4. - С. 38-43.

73. Чернуха, Г.Е. Роль неслучайной инактивации X-хромосомы и полиморфизма андрогенового рецептора при синдроме поликистозных яичников / Г.Е. Чернуха, И.В. Блинова, Ю.И. Немова, В.В. Руденко // Акушерство и гинекология. - 2012. - №6. - С. 33-39.

74. Чернуха, Г.Е. Синдром поликистозных яичников как фактор риска формирования эндотелиальной дисфункции / Г.Е. Чернуха, Т.В. Балахонова, И.В. Блинова // Проблемы репродукции. - 2008. - №2 .- С. 40-44.

75. Чернуха, Г.Е. Эндокринно-метаболические характеристики больных с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников / Г.Е. Чернуха, И.В. Блинова, М.И. Купрашвили // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 2. - С.70-76.

76. Черняускене, Р.Ч. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р.Ч. Черняускене, З.З. Варшкявичене, П.С. Грибаускас // Лаб. дело. - 1984. - №6. - С. 362-365.

77. Шестакова, И.Г. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ. Информационный бюллетень / И.Г. Шестакова, Т.С. Рябинкина; под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. — 24 с.

78. Шестакова, Ж.А. Частота, структура и повреждающие факторы бесплодного брака в сельской и городской популяции Алтайского края: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Ж.А. Шестакова. - Омск, 2009. - 19 с.

79. Шипхинева, Т.И. Этнические особенности женского эндокринного бесплодия в Республике Бурятия: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Т.И.Шипхинева. – Иркутск, 2012. – 18 с.

80. Яковлева, Н.В. Значение различных методов диагностики в сокращении ее сроков и выборе метода лечения у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием / Н.В. Яковлева, И.О. Маринкин // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014. - №1. - С. 76-80.

81. A population-based study on infertility and its influencing factors in four selected provinces in Iran (2008-2010) / M. R. Dovom, F.R. Tehrani, M. Abedini [et al.] // Iran J. Reprod. Med. – 2014. – Vol. 12. – P. 561-566.

82. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain / M. Asunción, R. M. Calvo, J. L. San Millán [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 2434-2438.

83. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile / E. Diamanti - Kandarakis, C. R. Kouli, A. T. Bergiele [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. P. 4006-4011.

84. Adamson, G.D. Endometriosis Fertility Index: is it better than the present staging systems? / G.D. Adamson //Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 2013. – Vol. 25. – P. 186-192.

85. Agarwal, A. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update / A. Agarwal, K. Makker, R. Sharma // Am. J. Reprod. Immunol. - 2008. – Vol. 59. – P. 2-11.

86. Agarwal, A. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction /A. Agarwal, S. S. Allamaneni // Reprod. Biomed. Online. – 2004. - № 9. – P. 338-347.

87. Agresti, A. Approximate is better than 'exact' for interval estimation of binomial proportions / A. Agresti, B. Coull // *The American Statistician*. - 1998. – Vol. 52. – P. 119-126.
88. Akande, V.A. Tubal disease: towards a classification / V.A. Akande // *Reprod. Biomed. Online*. – 2007. – Vol. 15. – P. 369-375.
89. Bansal, A.K. Impacts of oxidative stress and antioxidants on semen functions / A.K. Bansal, G.S. Bilaspuri // *Vet. Med. Int.* – 2010. – Vol. 2011
90. Bhopal, R. White, European, Western, Caucasian, or what? Inappropriate labeling in research on race, ethnicity, and health / R. Bhopal, L. Donaldson // *Am. J. Public Health*. – 1998. – Vol. 88. – P. 1303-1307.
91. Bleeding patterns during the menopausal transition in the multi-ethnic Study of Women's Health Across the Nation (SWAN): a prospective cohort study / P. Paramsothy, S. D. Harlow, G. A. Greendale [et al.] // *BJOG : An Intern. J. of Obstet. & Gynaecol.* – Vol. 121. – P. 1564-1573.
92. Brouwers, J.F. In situ detection and localization of lipid peroxidation in individual bovine sperm cells / J. F. Brouwers, B.M. Gadella // *Free Radic. Biol. Med.* – 2003. – Vol. 35. – P. 1382-1391.
93. Brouwers, J.F. New assays for detection and localization of endogenous lipid peroxidation products in living boar sperm after BTS dilution or after freeze-thawing / J.F. Brouwers, P.F. Silva, B.M. Gadella // *Theriogenology*. – 2005. – Vol. 63. – P. 458-469.
94. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome / H. S. Randeva, B. K. Tan, M. O. Weickert [et al.] // *Endocr. Rev.* - 2012. – Vol. 33. – P. 812-841.
95. Cardiovascular and metabolic characteristics of infertile Chinese women with PCOS diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria / M. Guo, Z.J. Chen, N.S. Macklon [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. – 2010. – Vol. 21. – P. 572-580.

96. Carmina, E. Polycystic ovary syndrome: metabolic consequences and long-term management / E. Carmina // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2014. – Vol. 74. – № 244. – P. 23-26.

97. Catherino, W.H. Racial and ethnic differences in the pathogenesis and clinical manifestations of uterine leiomyoma / W.H. Catherino, H.M. Eltoukhi, A. Al-Hendy // *Semin. Reprod. Med.* – 2013. – Vol. 31. – P. 370-379.

98. Chandra, A. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: data from the National Survey of Family Growth / A. Chandra, C.E. Copen, E. H. Stephen // *Natl. Health Stat. Report*. – 2013. – Vol. 67, №. 67. – P. 1-19.

99. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features / C.K. Welt, J.A. Gudmundsson, G. Arason [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2006. – Vol. 91. – P. 4842-4848.

100. Cheewadhanaraks, S. Clinical diagnosis of hirsutism in Thai women / S.Cheewadhanaraks,K. Peeyananjarassri,C. Choksuchat// *J. Med. Assoc. Thai*. – 2004. – Vol. 87. – P. 459-463.

101. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis / M. Murri, M. Luque-Ramírez, M. Insenser [et al.] // *Hum. Reprod. Update*. – 2013. – Vol. 19 (3). – P. 268-88.

102. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women / S. J. Chae, J. J. Kim, Y. M. Choi [et al.] // *Hum. Reprod.* - 2008. – Vol. 23, №. 8. – P. 1924-1931.

103. Clinical, endocrine and ultrasonographic features of polycystic ovary syndrome in Thai women / T. Vutyavanich, V. Khaniyao, S. Wongtra-ngan [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2007. – Vol. 33. – P. 677-680.

104. Comparison of the phenotype of Chinese versus Dutch Caucasian women presenting with polycystic ovary syndrome and oligo/amenorrhoea / M. Guo, Z.J. Chen, M.J.E. Eijkemans [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. - Vol. 27. – P. 1481-1488.

105. Coney, P. Does polycystic ovary syndrome increase the disparity in metabolic syndrome and cardiovascular-related health for African-American women? / P. Coney, G. Ladson, S. Sweet, R.S. Legro // *Semin. Reprod. Med.* – 2008. – Vol. 26. – P. 35-38.

106. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE / ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group / B.C.J.M. Fauser, B.C. Tarlatzis, R.W. Rebar [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 97. – P. 28-38.e25 (2012).

107. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome / D.Lizneva, L. Suturina, W. Walker [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2016. –Vol. 106 (1). - P. 6-15.

108. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline / R.S. Legro, S.A. Arslanian, D.A. Ehrmann J [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 4565-4592.

109. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in Taiwanese Chinese women: comparison between Rotterdam 2003 and NIH 1990 /M.I.Hsu, T.H. Liou, S.Y. Chou [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 88. – P. 727-729.

110. Diamanti-Kandarakis, E. Increased serum advanced glycation end-products is a distinct finding in lean women with polycystic ovary syndrome (PCOS) / E. Diamanti-Kandarakis, I. Katsikis, C. Piperi // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2008. - Vol.69. - P. 634-641.

111. Diener, C. Personalized Prediction of Proliferation Rates and Metabolic Liabilities in Cancer Biopsies / C. Diener, O. Resendis-Antonio // *Front. Physiol.* - 2016. – Vol. 27.

112. Differences in blood and semen oxidative status in fertile and infertile men, and their relationship with sperm quality / S. Benedetti, M. C. Tagliamonte, S. Catalani [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2012. – Vol. 25. – P. 300-306.

113. Doyle, J.M. What race and ethnicity measure in pharmacologic research / J.M. Doyle // *J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 46. – P. 401-404.

114. Dupont, W.D. Power and Sample Size Calculations: A Review and Computer Program / W.D. Dupont, W.D. Plummer // *Controlled Clinical Trials*. – 1990. – Vol. 11. – P. 116-128.
115. Early recurrent miscarriage: Evaluation and management / V. Gallot, S. Nedellec, P. Capmas [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2014. – Vol. 43. – P. 812-841.
116. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis / A. Brzezinski, M. G. Vangel, R. J. Wurtman [et al.] // *Sleep Med. Rev.* – 2005. – Vol. 9 (1). – P. 41-50.
117. Effects of pre- and post-administration of vitamin A on the growth of refractory / C. Li, M. Imai, M. Yamasaki [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2017. - Jan 18. - doi: 10.1248/bpb.b16-00933.
118. Emokpae, M.A. Sub-clinical hypothyroidism in infertile Nigerian women with hyperprolactinaemia / M.A. Emokpae, H.B. Osadolor, A. Omole-Ohonsi // *Niger J. Physiol. Sci.* – 2011. – Vol. 26. – P. 35-38.
119. Epidemiologic investigation of polycystic ovarian syndrome (PCOS) in Han ethnic women of reproductive age in Liaoning Province, China / J. Jiao, Y. Fang, T. Wang [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – Vol. 41. – P. 304-309.
120. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome / J.C. Lo, S.L. Feigenbaum, J. Yang. [et al.] // *Clin. Endocrinol.Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1357-1363.
121. Escobar-Morreale H.F. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society / H.F. Escobar- Morreale, E. Carmina, D. Dewailly [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2012. – Vol. 18. – P. 146-170.
122. Ethnic differences in expression of the dysregulated proteins in uterine leiomyomata / J.J. Wei, L. Chiriboga, A.A. Arslan [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21. – P. 57-67.

123. Ethnic Differences in Fertility and Assisted Reproduction / Ed. by F. I. Sharara. - New York: Springer, 2013. – 100 p.
124. Ethnic differences in past hysterectomy for benign conditions / L. H. Powell, P. Meyer, G. Weiss [et al.] // *Womens Health Issues*. 2015. - Vol. 15. - P. 179-186.
125. Evaluation of oxidative stress in endometriosis: A case-control study / M. Alizadeh, S. Mahjoub, S. Esmaelzadeh, K. Hajian // *Caspian J. Intern. Med.* – 2015. - № 6. – P. 25-29.
126. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism / E. Carmina, F. Rosato, A. Janni [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 2-6.
127. Factors contributing to gender differences in serum retinol and alpha-tocopherol in infertile couples / M.K. Al-Azemi, A.E. Omu, T. Fatinikun [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. – 2009. – Vol. 19. – P. 583-590.
128. Faerstein, E. Risk factors for uterine leiomyoma: A practice-based case-control study. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation / E. Faerstein, M. Szklo, N. Rosenshein // *Am. J. Epidemiol.* 2001. - Vol. 153, № 1. - P. 11-19.
129. Fourman, L.T. Neuroendocrine causes of amenorrhea--an update / L.T. Fourman, P.K. Fazeli // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100. – P. 812-824.
130. Gerlinger, C. Treatment of endometriosis in different ethnic populations: a meta-analysis of two clinical trials / C. Gerlinger, T. Faustmann, J.J. Hassall, C. Seitz // *BMC Womens Health*. – 2012. – Vol. 12. – P.9.
131. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications / F.M. Reis, P. Ciarmela, M.S. Islam [et al.] // *Hum. Reprod. Update*. - 2015. - Vol. 17, № 6. - P. 772–790.

132. Hardiman, P. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma / P. Hardiman, O. C. Pillay, W. Atiomo // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 1810-1812.
133. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence / D.D. Baird, D.B. Dunson, M.C. Hill [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2006. – Vol. 188(1) - P. 100-107.
134. Hissin, H.Y. Fluometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues/ H.Y. Hissin, R. Hilf // *Anal. Biochem.*- 1976. - Vol. 74, №1. - P.214-226.
135. Hyperprolactinemia: a 12-year retrospective study at gynecologic endocrinology unit, Siriraj Hospital / R. Saejong, C. Dangrat, K. Techatrisak [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2013. – Vol. 96. – P. 1247-1256.
136. Impact of television viewing patterns on fruit and vegetable consumption among adolescents / R. Boynton-Jarrett, T.N. Thomas, K.E. Peterson [et al.] // *Pediatrics*. - 2005. –Vol. 112. – P. 1321–1326.
137. Impaired neurotransmission in ether lipid-deficient nerve terminals / A. Brodde, A. Teigler, B. Brugger [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* 2012. – Vol.2 (12). – P. 2713-2724.
138. Incidence of infertility and risk factors of impaired fecundity among newly married couples in a Chinese population / Q. Meng, A. Ren, L. Zhang [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. – 2015. – Vol. 30. – P. 92-100.
139. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors / S. A. Missmer, S. E. Hankinson, D. Spiegelman [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 160. – P. 784-796.
140. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria / A.J. Goverde, A.J. B. van Koert, M.J. Eijkemans [et al.] // *Hum. Reprod.* – Vol. 24. P. 710-717.

141. Insulin responses to the oral glucose tolerance test in women of different ethnicity with polycystic ovary syndrome / H. Al-Fozan, A. Al-Futaisi, D. Morris, T. Tulandi // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2005. – Vol. 27. – P. 33-37.
142. Involvement of homocysteine, homocysteinethiolactone, and paraoxonase type 1 (PON-1) in the etiology of defective human sperm function / R.J. Aitken, H.M. Flanagan, H. Connaughton [et al.] // *Andrology.* – 2016. - № 4. – P. 345-360.
143. Is infertility really associated with higher levels of mental distress in the female population? Results from the North-Trøndelag Health Study and the Medical Birth Registry of Norway / E. Biringer, L.M. Howard, U. Kessler [et al.] // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* – 2015. - Vol. 36. – №. 2. – P. 38-45.
144. Kahyaoglu, S. H. Quality of life in women with infertility via the FertiQoL and the Hospital Anxiety and Depression Scales / S. H. Kahyaoglu, K. P. Balkanli // *Nurs. Health Sci.* - 2015. – Vol. 17, №. 1. – P.84-89.
145. Kamaev, I.A. Risk factors of the primary and secondary female sterility / I. A. Kamaev, O. N. Petrushenkova // *Probl. Sotsialnoi Gig .Zdravookhr. Istor. Med.* - 2002 №. 1. – P. 19-21.
146. Kann, P.H. Prolactinoma and hyperprolactinaemia: a transcultural comparative study between Germany as a western, liberal, industrialised country and Syria as an oriental society with a strong Islamic tradition / P.H. Kann, N. Juratli, Y. Kabalan // *Gynecol. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 26. – P. 749-754.
147. Kavardzhikova, S. Clinical, hormonal and metabolic characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome, in Bulgarian population / S. Kavardzhikova, B. Pechlivanov // *Akush. Ginekol. (Sofia).* – 2010. – Vol. 49. – P. 32-37.
148. Kirshon, B. Endometriosis in multiparous women / B. Kirshon, A.N. Poindexter, J. Fast // *J. Reprod. Med.* – 1989. –Vol. 34. – P. 215-217.

149. Lee, C. "Race" and "ethnicity" in biomedical research: how do scientists construct and explain differences in health? / C. Lee // *Soc. Sci. Med.* – 2009. – Vol. 68. – P. 1183-1190.
150. Lee, D.Y. Prevalence of hyperprolactinemia in adolescents and young women with menstruation-related problems / D.Y. Lee, Y.K. Oh, B.K. Yoon, D. Choi // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206 (213). – P. 211-215.
151. Leutinizing hormone/choriogonadotropin receptor and follicle stimulating hormone receptor gene variants in polycystic ovary syndrome / W. Y. Almawi, B. Hubail, D. Z. Arekat [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* - 2015. – Vol. 32. – P. 607-614.
152. Lindsay, T.J. Evaluation and treatment of infertility / T.J. Lindsay, K.R. Vitrikas // *American Family Physician.* - 2015. – Vol. 91, № 5. P. 308-314.
153. Mahmood, T.A. Prevalence and genesis of endometriosis / T.A. Mahmood, A. Templeton // *Hum.Reprod.* – 1991. – Vol. 6. – P. 544-549.
154. Majumdar, A. Hyperprolactinemia / A. Majumdar, N. S. Mangal // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2013. – Vol. 6. – P. 168-175.
155. Mehrabian, F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria / F. Mehrabian, B. Khani, R. Keli-shadi, E. Ghanbari//*Endokrynol. Pol.* – 2011. – Vol. 62. – P. 238-242.
156. Mehta, J. Phenotypic expression of polycystic ovary syndrome in South Asian women /J. Mehta, V. Kamdar, D. Dumesic // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2013. – Vol. 68. – P. 228-234.
157. Metabolic profile of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome in two Latin American populations / A. L. de Guevara, C. Fux-Otta, N. Crisosto [et al.] // *Fertil. Steril.* -2014. – Vol. 101, № 6. – P. 1732-1739.
158. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys / M.N. Mascarenhas, S.R. Flaxman, T. Boerma [et al.] // *PLOS Medicine.* – 2012. – Vol. 9 (12). - P. 1-12.

159. Newcombe, R.G. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods / R.G. Newcombe // *Statistics in Medicine*. – 1998. – Vol. 17. – P. 857-872.
160. Osefo, N.J. Endometriosis: incidence among the Igbos of Nigeria / N.J. Osefo, B.C. Okeke // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 1989. – Vol. 30. – P. 349-353.
161. *Oxford Handbook of Medical statistics* / Ed. by J.L. Peacock, P.J. Peacock. - New York: Oxford University Press, 2011. - 507 p.
162. Oxidative stress and male reproductive health / R.J. Aitken, T.B. Smith, M.S. Jobling [et al.] // *Asian J. Androl.* – 2014. – Vol. 16, - P. 31-38.
163. Oxidative stress markers in follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer / M. Borowiecka, J. Wojsiat, I. Polac [et al.] // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2012. – Vol. 58. - № 6. P.301-305.
164. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis / D. Lizneva , R. Kirubakaran, K. Mykhalchenko [et al.] // *Fertil. Steril.* - 2016. - Vol. 106(6). - P. 1510-1520.
165. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? / A. Gadducci, A. Gargini, E. Palla // *Gynecol. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 20. –P. 200-208.
166. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline / R. Azziz , E. Carmina, D. Dewailly [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. Vol. 91. – P. 4237-4245.
167. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women / C. Moran, G. Tena, S. Moran [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2010. – Vol. 69. – P. 274-280.
168. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China / X. Chen, D. Yang, Y. Mo // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* -2008. –Vol. 139. – P. 59-64.

169. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study / R. Li, Q. Zhang, D. Yang [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28. P. 2562-2569.
170. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria / B.O. Yildiz, G. Bozdog, Z. Yapici [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27. – P. 3067-3073.
171. Racial and economic demographics of couples seeking infertility treatment / J.A. Green, J.C. Robins, M. Scheiber [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 184. – P. 1080-1082.
172. Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries / V.L. Jacoby, V.Y. Fujimoto, L.C. Giudice [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 202. – P. 514-521.
173. Racial and ethnic disparities in reproductive endocrinology and infertility / H.G. Huddleston, M. I. Cedars, S. H. Sohn [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 202. – P. 413-419.
174. Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (ages 18–30 years old): A pilot study / E.E. Marsh, G.E. Ekpo, E.R. Cardozo [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99(7). – P. 1951–1957.
175. Racial differences in self-reported infertility and risk factors for infertility in a cohort of black and white women: the CARDIA Women's Study / MF Wellons, CE Lewis, SM Schwartz [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 90. – P. 1640-1648.
176. Relationship between oxidative stress and embryotoxicity of hydrosalpingeal fluid / M. A. Bedaiwy, J. M. Goldberg, T. Falcone [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17. – P. 601-604.
177. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study / L.A. Wise, J.R.

Palmer, B.L. Harlow [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* - 2004. – Vol. 159(2). – P. 113-116.

178. Sangi-Haghpeykar, H. Epidemiology of endometriosis among parous women / H. Sangi-Haghpeykar, A.N. Poindexter // *Obstet. Gynecol.* – 1995. - Vol. 85. – P. 983-992.

179. Sato, F. Fertility and uterine size among Asian women undergoing hysterectomy for leiomyomas / F. Sato, H. Miyake, M. Nishi, R. Kudo // *Int. J. Fertil. Womens Med.* – 2000. – Vol. 45. – P. 34-37.

180. Sauro, J. Estimating completion rates from small samples using binomial confidence intervals: comparisons and recommendations // *Proceedings of the human factors and ergonomics society annual meeting* / J. Sauro, J. R. Lewis // *SAGE Publications.* - 2005. – Vol. 49, №. 24. – P. 2100-2103.

181. Schmid, J. Infertility caused by PCOS-health-related quality of life among Austrian and Moslem immigrant women in Austria / J. Schmid, S. Kirchengast, E. Vytiska-Binstorfer, J. Huber // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 19. – P. 2251-2257.

182. Souter, I. Prevalence of hyperprolactinemia and abnormal magnetic resonance imaging findings in a population with infertility / I. Souter, L.M. Baltagi, T.L. Toth, J.C. Petrozza // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94. – P. 1159-1162.

183. Steinkasserer, M. Endometriosis in the north Italian province of South Tyrol / M. Steinkasserer, B. Engl // *Gynecol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 25. – P. 748-750.

184. Stewart, E.A. The burden of uterine fibroids for African-American women: results of a national survey / E.A. Stewart, W.K. Nicholson, L. Bradley, B.J. Borah // *J. Womens Health (Larchmt).* – 2013. – Vol. 22. – P. 807-816.

185. Swift, B.E. The effect of age, ethnicity, and level of education on fertility awareness and duration of infertility / B.E. Swift, K.E. Liu // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2014. – Vol. 36. – P. 990-996.

186. Systematic review identified suboptimal reporting and use of race/ethnicity in general medical journals / I.W. Ma, N.A. Khan, A. Kang [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 60. – P. 572-578.

187. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report / R. Azziz, E. Carmina, D. Dewailly [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 91. – P. 456-488.

188. The frequency of metabolic syndrome is higher among PCOS Brazilian women with menstrual irregularity plus hyperandrogenism / A.S. Melo, C.S. Vieira, L.G. Romano [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2011. - Vol. 18. – P. 1230-1236.

189. The impact of oxidative stress on chaperone-mediated human sperm-egg interaction / E.G. Bromfield, R.J. Aitken, A.L. Anderson [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2015. –Vol. 30. – P. 2597-2613.

190. The impact of self-reported ethnicity versus genetic ancestry on phenotypic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS) / Y.V. Louwers, O. Lao, B. C. Fauser [et al.] // *J.Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99. –P. 2107-2116.

191. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II study: baseline characteristics and effects of obesity from a multicenter randomized clinical trial / R.S. Legro, R.G. Brzyski, M.P. Diamond [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. Vol. 101. – P. 258-269.

192. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population / R. Azziz, K. S. Woods, R. Reyna [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2745-2749.

193. The prevalence of endometriosis among African-American and African-indigenous women / M.C. Kyama, T.M. D'Hooghe, S. Debrock [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2004. – Vol. 57. – P. 40-42.

194. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria / W. A. March, V. M. Moore, K. J. Willson [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25. – P. 544-551.

195. There is no relationship between Paraoxonase serum level activity in women with endometriosis and the stage of the disease: an observational study / F. B. Bragatto, C. P. Barbosa, D. M. Christofolini [et al.] // *Reprod. Health.* - 2013. – Vol. 10. – №. 1. – P. 32.
196. Trends in the national distribution of laparoscopic hysterectomies from 2003 to 2010 / J. Lee, K. Jennings, M.A. Borahay [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* -2014. – Vol. 21. –P. 656-661.
197. Uterine fibroid embolisation in Chinese women: medium-term results / H.L. Mak, P.C. Kwok, H.H. Chau [et al.] // *Hong Kong Med. J.* – 2006. – Vol. 12. – P. 361-367.
198. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race / L.M. Marshall, D. Spiegelman, R.L. Barbieri [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 90. – P. 967-973.
199. Wang, S. Racial and ethnic differences in physiology and clinical symptoms of polycystic ovary syndrome / S. Wang, R. Alvero // *Semin. Reprod. Med.* – 2013. – Vol. 31. –P. - 365-369.
200. Whaley, A.L. Ethnicity/race, ethics, and epidemiology / A.L. Whaley// *J. Natl. Med. Assoc.* – 2003. – Vol. 95. – P. 736-742.
201. Whitehouse, B. Definitions and the experience of fertility problems: infertile and sub-fertile women, childless mothers, and honorary mothers in two southern Nigerian communities / B. Whitehouse, M. Hollos // *Med. Anthropol.* – 2014. – Vol. 28. – P. 122-139.
202. Wild, S. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study / S. Wild, T. Pierpoint, P. McKeigue, H. Jacobs // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – Vol. 52. – P. 595-600.
203. Wilson, E. B. Probable inference, the law of succession, and statistical inference / E. B. Wilson // *J. Am. Stat. Assoc.* – 1927. – Vol. 22. – P. 209-212.

204. Winker, M.A. Race and ethnicity in medical research: requirements meet reality / M.A. Winker // J. Law Med. Ethics. – 2006. – Vol. 34. – P. 520-525.

205. Wise, L.A. Age-specific incidence rates for self-reported uterine leiomyoma in the Black Women's Health Study / L.A. Wise, J.R. Palmer, E.A. Stewart, L. Rosenberg // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 105 (3). – P. 563-568.

206. Ziller, V. Time to pregnancy in subfertile women in German gynecological practices: analysis of a representative cohort of more than 60,000 patients / V. Ziller, C. Heilmaier, K. Kostev // Arch. Gynecol. Obstet. – 2015. – Vol. 291. – P. 657-662.