

- виях высокогорья//Сб.ст. Функц. и структ. особенности систем жизнеобеспечения организма в климато-географ. условиях Кыргызстана.- Фрунзе,1988.-С.61-65.
5. Рачков А.Г., Курманбекова Г.Т.,Айдаров З.А. и др. Высокогорный тромбгеморрагический синдром, прогноз и пути коррекции.../Мат-лы межд.конф.14-18 окт.,1996 г.-Бишкек,1996.-С.419-420.
 6. Василенко И.Я. Радиобиологические проблемы малых доз радиации// Воен.-мед.журн.- 1993.- №3.- с.28.
 7. Григорьев Ю.Г., Попов В.И., Шафиркин А.В., Антипенко Ж.Б. Соматические эффекты хронического гамма-облучения. М.:Энергоатомиздат.- 1986.-195с.
 8. Талько В.В. Коваленко А.Н., Минченко Ж.Н. и др. Медико-биологические аспекты формирования отдаленных последствий облучения (ЛПА ЧАЭС) - Тезисы VI съезда по радиационным исследованиям.- Москва,2010.
 9. Ушаков И.Б., Давыдов Б.И., Солдатов С.К. Отдаленные последствия при условно малых дозах облучения// Медицина труда и промышленная экология.-2000.- №1.- с.15.
 10. Бурлакова Е.Б. Малые дозы облучения и наноструктуры/ Хроническое радиационное воздействие: эффекты малых доз.- Тезисы VI международной конференции. Челябинск, 2010.
 11. Шарова Е.В., Быковченко Ю.Г. Влияние эндогенного ионизирующего излучения в малых дозах на опытных животных // Современные проблемы экологической физиологии: Сб.материалов межд.научно-практической конференции, Алматы. - 2008г. - С. 178.
 12. Авдушкина Л.А., Вавилова Т.В. Сравнительный анализ лабораторных показателей системы гемостаза у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС с сердечно-сосудистой патологией / Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Чернобыль: 25 лет спустя» 2011 г. - Санкт-Петербург.-С. 30-31 .
 13. Вишневецкий А.А., Ильина Л.Л.,Мукамбетова Б.К. Свободнорадикальное окисление и система свертывания крови при действии повышенного радиационного фона. /Сб.статей науч.конф. Проблемы экологии человека.- Архангельск.-2000 г.
 14. Захаров Г.А., Ильина Л.Л., Горохова ГИ, Пурман Н.П. Влияние повышенного радиационного фона на перикисное окисление липидов и гемокоагуляцию в условиях среднегорья //Ж.Патологическая физиология и экспериментальная терапия.- Москва,М.-2002 №2 .
 15. Подсонная И.В., Шумахер Г.И., Головин В.А. Острые нарушения мозгового кровообращения при артериальной гипертензии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих в Алтайском крае/Ж. Бюллетень сибирской медицины.- 2008. Приложение 1
 16. Чекалина С.И.,Ляско Л.И.,Сушкевич Г.Н. и др. Гемостатический гомеостаз у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС//Ж. Мед.радиология и радиац. безопасность.-Т.40.-№1.-1995.-С.4-6.
 17. Кручинский Н.Г. Длительное взаимодействие малых доз радиации: механизмы формирования гемостазиопатий// Ж.Эфферентная терапия.- 2013.- Том 9.-№4.- с.15.
 18. Каримов К.А., Гайнутдинова Р.Д., Захаров Г.А. Эффекты влияния факторов внешней среды на организм.// Ж. Вестник КРСУ. -2004.- Том 4.- № 8.
 19. Тухватшин Р.Р., Хаджамбердиев И. О хранилищах токсических веществ в Центральной Азии.- Химическое разоружениеюю- Материалы конф.- Челябинск, 2009.
 20. Балуда В.П., Баркоган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования гемостаза.- Томск,1980.-313с.
 21. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза.- М.: «Ньюдиамед-АО» - 1999.- с.224.

ВЛИЯНИЕ НИЗКОУГЛЕВОДНОЙ ДИЕТЫ И ОМЕГА-3 НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЭСТРАЛЬНОГО ЦИКЛА САМОК КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОЛИКИСТОЗЕ ЯИЧНИКОВ

¹Жылкичиева Ч.С., ²Тухватшин Р.Р., ³Аскеров А.А.

¹Кафедра патологии, Международная Высшая Школа Медицины, Бишкек

²Кафедра патофизиологии КГМА им. И.К. Ахунбаева,

³Кафедра акушерства и гинекологии № 2 КГМА им. И.К. Ахунбаева.

Резюме: Изучена эффективность полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в омега-3 на восстановление эстрального цикла у крыс самок. У крыс в сравнительной группе, содержащихся на низкоуглеводной диете и получающих омега-3 наблюдалось восстановление эстрального цикла, в стадию эструса крыс из сравнительной группы – в мазке из влагалища имеются множество чешуйчатых клеток. Низкоуглеводная диета и омега-3 может восстанавливать эстральный цикл у крыс с экспериментальным поликистозом. Ключевые слова: поликистоз, яичники, эстральный цикл, углеводы, омега-3.

УГЛЕВОД ЖЕҢИЛ ДИЕТАНЫҢ ЖАНА ОМЕГА-3 ТААСИРИ УРГААЧЫ КЕЛЕМИШТЕРДИН ЭСТРАЛДЫК ЦИКЛИНИН КАЛЫБЫНА КЕЛТИРҮҮГӨ ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫК ПОЛИКИСТОЗ СИНДРОМУНДА

¹Жылкичиева Ч.С., ²Тухватшин Р.Р., ³Аскеров А.А.

¹Патология кафедрасы, Эл аралык Жогорку Медициналык Мектеби, Бишкек

²Патофизиология кафедрасы КММА И. К. Ахунбаев атындагы,

³Акушерство жана гинекология кафедрасы № 2 КММА И.К. Ахунбаев атындагы.

Корутунду: Омега-3 кармалган көп каньктырылбаган май кислоталарынын, лабораториялык ургаачы келемиштердин эстралдык циклинин калыбына келтирүүгө натыйжалуулугу изилденди. Углевод жеңил диетасындагы жана омега-3 алуучу келемиштер салыштырмалуу тобунда эстралдык циклинин калыбына келүүсү байкалган – кындын мазокторунда шапкалуу клеткалар көп санда кездешет. Углевод жеңил диетасы жана омега-3 эксперименталдык энелик бездердин поликистоз синдромундагы келемиштердин эстралдык циклин калыбына келтире алат.

Негизги сөздөр: Энелик бездердин поликистоз синдрому, углевод, омега-3.

EFFECT OF LOW CARBOHYDRATE DIET AND OMEGA-3 ON RESTORATION OF ESTRUS CYCLE IN FEMALE RATS AT EXPERIMENTAL POLYCYSTIC OVARIES

¹Zhylykchieva Ch.S., ²Tuchvatshin R.R., ³Askerov A.A.

¹Pathology department, International High School of Medicine, Bishkek

²Pathophysiology department of KSMA named by I.K. Achunbaev,

³Department of obstetrics and gynecology № 2 of KSMA named by I.K. Achunbaev.

Abstract: It was studied efficiency of polyunsaturated fatty acids, presenting in omega-3 on restoration of estrus cycle in female rats. In rats of comparing group, taking low carbohydrate food and omega-3 we observed restoration of estrus cycle, there was many keratinocytes in vaginal smear. Low carbohydrate diet and omega-3 can restore estrus cycle in rats with experimental polycystic ovaries.

Key words: polycystic ovaries, estrous cycle, carbohydrate, omega-3.

Актуальность: Бесплодие остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Значительный вклад в проблему бесплодия вносит синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Считается, что он является причиной более половины всех случаев эндокринного бесплодия (56,2%) [1].

В опубликованной литературе можно встретить разные данные о распространенности СПКЯ. Однако в настоящее время большинство специалистов сходятся во мнении, что среднестатистическая распространенность СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста составляет 4-10% [2].

К настоящему времени предложено несколько теорий развития СПКЯ, однако они все не могут полностью раскрыть причины и детали механизмов возникновения данного синдрома. Несмотря на интенсивные исследования, этиология СПКЯ и основные механизмы развития остаются до конца не изученными. Выделяют три ведущих причины формирования этого синдрома: 1) метаболические нарушения, которые приводят к инсулинорезистентности (ИР); 2) ферментативные нарушения стероидогенеза, которые увеличивают синтез андрогенов; 3) первичное поражение гипоталамической импульсной выработки гонадотропин рилизинг гормона (ГнРГ), что в свою очередь увеличивает выработку лютеинизирующего гормона (ЛГ) и снижает образование фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Дальнейшие исследования, направленные на лучшее понимание механизмов, лежащих в основе СПКЯ, могут привести к появлению новых теорий этиологии и патогенеза, объясняющих многообразие проявлений синдрома [3,4]. Кардинальными признаками СПКЯ являются гиперандрогения и олиго/ановуляция. Также сопровождают этот синдром и метаболические нарушения такие как: ожирение, гипергликемия, артериальная

гипертензия, дислипидемия.

Хроническую ановуляцию в эксперименте у крыс можно определить по влагалищному мазку. Эпителиальные клетки влагалища дают ясную картину о различных стадиях эстрального цикла. Под воздействием эстрогенов происходит созревание эпителиальных клеток влагалища.

Открытие взаимосвязи хронической ановуляции в рамках и метаболического синдрома (МС), и СПКЯ и ИР стало важным этапом в терапевтическом воздействии на данное состояние [5].

Системное воспаление, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются постоянными компонентами патогенеза СПКЯ у женщин с ожирением и большинства женщин без ожирения, вследствие наличия множества факторов, инициирующих системное воспаление и ИР [6]. Женщины с СПКЯ, как с ожирением, так и без него, имеют повышенный уровень моноцитов и лимфоцитов в крови, активности ядерных транскрипционных факторов каппа В (NFκB), которые управляют экспрессией провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления: ИЛ-6, ФНО-α, С-реактивного белка [7].

Из методов коррекции немедикаментозные методы играют важную роль. СПКЯ связано со многими нарушениями, такими как ожирение. Программы по снижению веса являются одними из наиболее эффективных методов восстановления нормальной овуляции. Низкоуглеводная диета и постоянные физические нагрузки могут быть полезны в восстановлении нормальной овуляции. Коррекция веса, диета являются одним из эффективных методов терапии. Роль антиоксидантов также значительна. Они нейтрализуют свободные радикалы, которые играют роль в патогенезе ановуляции.

Целью нашей работы явилось изучение

эффективности полиненасыщенных жирных кислот, содержащихся в омега-3 на восстановление эстрального цикла у крыс самок.

Материалы и методы. Для эксперимента были взяты половозрелые самки крыс линии Вистар. Экспериментальные животные были разделены на следующие группы: контрольная (n=20) - группа I, опытная (n=25) с экспериментальным поликистозом, находящаяся на обычном питании – группа II и сравнительная группа (n=25), получающая омега-350 мг per os 2 раза в день и находящаяся на низкоуглеводной диете – группа III. Крысы из групп II и III получали в/м тестостерон (400 мг) в течение 7 дней и находились в течение 60 дней в условиях постоянного искусственного освещения.

В течение 30 дней ежедневно брали вагинальные мазки с целью изучения эстрального цикла. Окрашивали по Романовскому Гимзе.

Цитологическая оценка вагинальных мазков крыс оценивалась по классификации Geist, Salmon и определялись 2 индекса: Индекс созревания (ИС) и кариопикнотический индекс (КПИ). ИС это процентное отношение трех видов эпителиальных клеток – ба-

зальных/парабазальных, промежуточных и поверхностных. КПИ это процентное соотношение поверхностных клеток с пикнотическим ядром ко всем остальным клеткам. Повышение числа поверхностных клеток с пикнотическим ядром коррелирует с повышенной эстрогенной стимуляцией. Также проводилось ежедневное измерение ректальной температуры.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы «Statist».

Результаты исследования: Во влажной мазке крыс из контрольной группы имеются множество чешуйчатых клеток, что говорит о присутствии овуляции и хорошей эстрогенной насыщенности (Рис. 1А). В стадию метэструса появляются парабазальные клетки и лейкоциты, т.е. происходит обновление эпителия и начинается их созревание (Рис.1В). Большое количество лейкоцитов обнаружено в фазу диэструса и эпителиальные клетки в фазу проэструса увеличиваются в размере, цитоплазма становится более прозрачной, ядро же начинает уменьшаться под действием эстрогенов. (Рис.1С и 1D).



Рис.1А. Влажный мазок в фазу эструса у крысы в контрольной группе

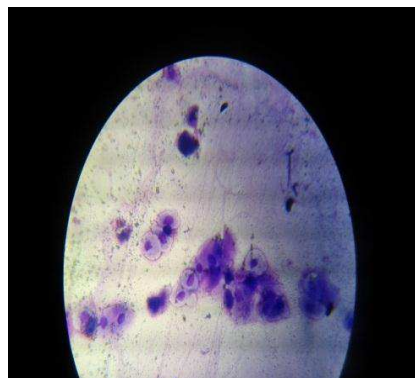


Рис.1В. Влажный мазок в фазу метэструса у крысы в контрольной группе



Рис.1С. Влажный мазок в фазу диэструса у крысы в контрольной группе

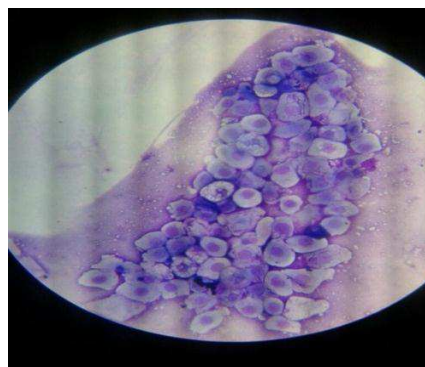


Рис.1D. Влажный мазок в фазу проэструса у крысы в контрольной группе

Рис. 2А, 2В, 2С показывают метэструс, диэструс и проэструс стадии у крыс с экспериментальным поликистозом в которых большое количество лейкоцитов, парабазальных клеток и лишь малое количество эпителиальных клеток были обнаружены. Созревания клеток не происходит, что говорит о сниженной эстрогенной стимуляции и ановуляции. Нарушение созревания эпителиальных клеток из-за избытка тестостерона является главной особенностью поликистоза яичников. Во влагалищных мазках у крыс из опытной группы мы не обнаруживали пикнотических ядер и чешуйчатых клеток.

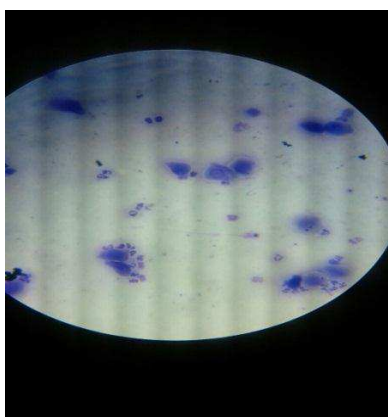


Рис.2А. Влагалищный мазок в фазу метаэструса у крысы в опытной группе

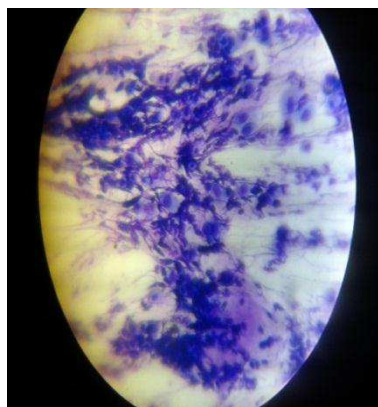


Рис.2В. Влагалищный мазок в фазу диэструса у крысы в опытной группе

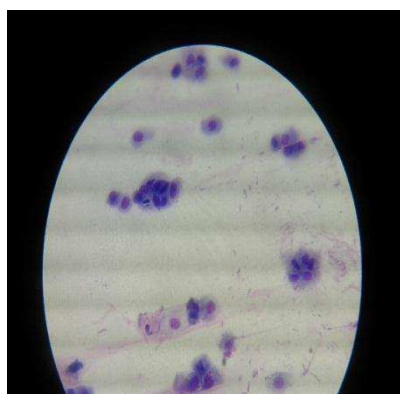


Рис. 2С. Влагалищный мазок в фазу проэструса у крысы в опытной группе

Рис. 3А, 3В, 3С и 3D показывают нормальную последовательность эстрального цикла с фазами эструс, метэструс, диэструс и проэструс у крыс в сравнительной группе, содержащихся на низкоуглеводной диете и получающих омега-3, что говорит о восстановлении эстрального цикла, отражает стадию эструса крыс из сравнительной группы

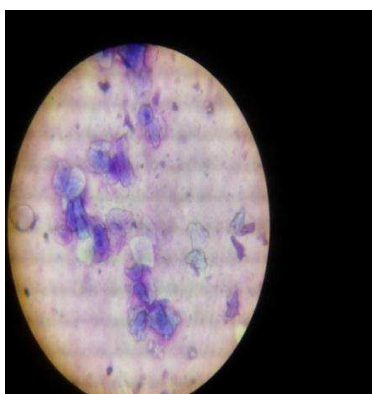


Рис.3А. Влагалищный мазок в фазу эструса у крысы в сравнительной группе

– имеются множество чешуйчатых клеток в мазке из влагалища, что указывает на наличие овуляции и достаточном уровне эстрогенов. Фазы эстрального цикла были последовательными, парабазальные клетки созревали в промежуточные, затем поверхностные, происходил пикноз ядра и образовывались чешуйчатые клетки.



Рис.3В. Влагалищный мазок в фазу метаэструса у крысы в сравнительной группе

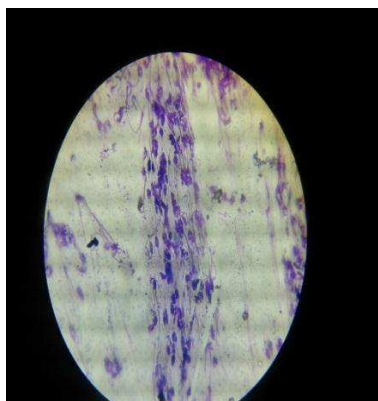


Рис.3С. Влагалищный мазок в фазу диэструса у крысы в сравнительной группе

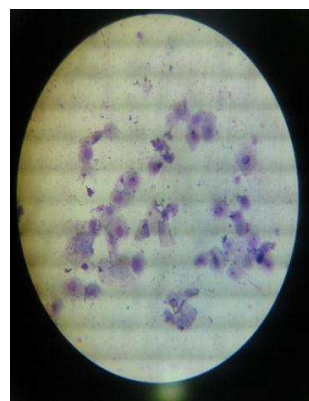


Рис.3D. Влагалищный мазок в фазу проэструса у крысы в сравнительной группе

Таблица 1 отражает сравнительную характеристику эстрального цикла в контрольной, опытной и сравнительной группе. Контрольная группа показывает нормальный цикл с последовательными фазами эструса, метэструса, диэструса и проэструса. Опыт-

ная группа с экспериментальным поликистозом показывала нерегулярные фазы в основном диэструс и метэструс. В сравнительной группе отмечается последовательность фаз: эструса, метэструса, диэструса, и проэструса.

Таблица 1 - Стадии эстрального цикла в контрольной, опытной и сравнительной группе

День	Группа I (контрольная)	Группа II (опытная)	Группа III (сравнительная)
1	Эструс	Диэструс	Метэструс
2	Эструс	Диэструс	Метэструс
3	Эструс	Диэструс	Диэструс
4	Метэструс	Метэструс	Диэструс
5	Метэструс	Метэструс	Проэструс
6	Диэструс	Проэструс	Проэструс
7	Диэструс	Проэструс	Эструс
8	Проэструс	Диэструс	Эструс
9	Проэструс	Диэструс	Метэструс
10	Проэструс	Диэструс	Метэструс
11	Эструс	Диэструс	Диэструс
12	Проэструс	Метэструс	Диэструс
13	Метэструс	Метэструс	Проэструс
14	Метэструс	Проэструс	Эструс
15	Диэструс	Проэструс	Эструс

Эти данные подтверждались динамикой ректальной температуры у крыс. Эстрогены снижают ректальную температуру, а прогестерон ведет к повышению. Мы определяли снижение ректальной температуры в фазе эструса - $36,9 \pm 0,3^\circ\text{C}$ - в контрольной группе крыс, что свидетельствовало о произошедшей овуляции. В опытной группе с экспериментальным поликистозом мы не обнаружили снижения температуры ниже $38,0^\circ\text{C}$. В сравнительной группе наблюдалось снижение ректальной температуры в фазу эструса до $36,2 \pm 0,4^\circ\text{C}$.

Оценка вагинальных мазков также показывает повышенную эстрогенную стиму-

ляцию у крыс из контрольной группы, и карипикнотический индекс (КПИ) был выше в контрольной группе с регулярным эстральным циклом ($88,4 \pm 7,5$), чем в группе с поликистозом ($69,5 \pm 6,2$). В опытной группе ИС составил 20/0/0, что означает парабазальных клеток – 20, остальные же были лейкоцитами, промежуточных и поверхностных мы не находили вообще, поэтому 0/0/, поскольку недостаточно эстрогенов для полноценного созревания эпителиальных клеток. Эстрогенная стимуляция в сравнительной группе увеличивалась и КПИ составил $85,4 \pm 5,7$, т.е. количество созревших клеток с пикнотическим ядром увеличивалась (Таблицы 2, 3, 4).

Таблица 2 - Показатели вагинальных мазков в контрольной группе (n=25)

Показатели	Диэструс	Проэструс	Эструс	Метэструс
ИС	20/55/25	0/25/75	0/10/90	65/25/10
КПИ	24,3±4,7	76±7,6	88,4±7,5	28±3,7
Эстрогенная стимуляция	↓↓↓	↑↑	↑↑↑	↓↓

Таблица 3 - Показатели вагинальных мазков в опытной группе (n=25)

Показатель	Диэструс	Проэструс	Эструс	Метэструс
ИС	20/0/0	0/20/70	60/18/9	
КПИ	5,6±1,2*	69,5±6,2	22,5±4,3*	
Эстрогенная стимуляция	↓↓↓	↑↑	↓↓	

Примечание: * - P<0.05 достоверно по отношению к контрольной группе

Таблица 4 - Показатели вагинальных мазков в сравнительной группе (n=25)

Показатели	Диэструс	Проэструс	Эструс	Метэструс
ИС	25/50/25	0/30/70	0/8/92	60/30/10
КПИ	25,4±3,5*	74±4,3*	85,4±5,7	27±3,5
Эстрогенная стимуляция	↓↓↓	↑↑	↑↑↑	↓↓

Примечание: * - P<0.05 достоверно по отношению к опытной группе

Выводы:

Нарушение липидного и углеводного обмена играет важную роль в патогенезе СПКЯ. Углеводная диета может активировать липогенез в печени и активировать ферменты, участвующие в липогенезе, тогда как голодание действует обратно. Способность печени к липогенезу различна, в зависимости от содержания жировой ткани. Питание высокоуглеводной диетой стимулирует липогенез в жировой ткани. И частота липогенеза из доступных углеводов регулируется содержанием углеводов в питании. Наши исследования показали восстановление эстрального цикла у животных с экспериментальным поликистозом. Периодичность цикла, присутствие фазы эструса было подтверждено в течение 4 циклов. Увеличение эстрогенной насыщенности можно было пронаблюдать по КПИ и ИС во влагалищных мазках животных.

СПКЯ и нарушение овуляции связано также с окислительным стрессом и образованием активных форм кислорода. Они являются важными сигнальными молекулами в репродуктивной функции женщин, включая фолликулогенез, созревание ооцитов, стероидогенез, функции желтого тела.

Итак, введение антиоксидантов per os может предотвращать развитие как акушерских патологий - преэклампсия и преждевременные роды, так и гинекологических патологий - как СПКЯ и эндометриоз [8]. Наши результаты показывают, что омега-3

может восстанавливать эстральный цикл в группе с экспериментальным поликистозом, что не противоречит с результатами предыдущих исследований [9, 10].

Список литературы:

1. Simmans S, Pate K. Epidemiology, diagnosis and management of polycystic ovary syndrome //Clin Epidemiol.-2013.- Dec 18.-№6.-P.1-13
2. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: Rotterdam criteria are immature //J Clin Endocrinol Metab.- 2006.- №91.- P. 781-785
3. Ben-Shlomo I, Younis JS. Basic research in PCOS: are we reaching new frontiers? // Reprod Biomed Online. -2014.- Jun.-№28(6).-P.669-683.
4. Roland A.V., Moenter S.M. Reproductive neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome: Insight from animal models //FrontNeuroendocrinol.-2014.- Apr 18.-P.16-20.
5. Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н. Место сенситайзера к инсулину (метформина гидрохлорид) в лечении синдрома хронической ановуляции у пациенток с избыточной массой тела и ожирением (обзор литературы) //Проблемы репродукции.- 2015.-№ 3.-С.51-55.
6. Расин М.С., Житник В.П. Системное воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе синдрома поликистозных яичников //Акушерство и гинекология. - 2015.-№8.-С.26-32.
7. Xiong Y.L., Liang X.Y., Yang X. et al. Low grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod.Biol.-2011.-№159 (1).- P.148-50.
8. Rizk A.Y, Bedaiwy M.A, Al-Inany H.G. N-acetylcysteine is a novel adjuvant to clomiphene citrate in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome //Fertil Steril.-2005.-№83.-P. 367-370.
9. Bourre J.M. Dietary omega-3 Fatty acids and psychiatry: mood, behaviour, stress, depression, dementia and aging //J Nutr Health Aging.-2005.-№1.-P.31-8.
10. Ouladsahebmadarek E, Khaki A, Farzadi L, Fardiazar Z. et al. Effect of Omega-3, fatty acids on ovarian tissue in polycystic ovarian (PCO) rats //Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.-2012.-№3.-P.1-3.