

УДК 618.1+615.203+615.38

М.А. Даренская, Л.И. Колесникова, Т.П. Бардымова, В.А. Петрова, М.И. Долгих,  
С.В. Тюменцева, Е.В. Осипова, Л.А. Гребенкина, Л.В. Натяганова

### ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОЦЕССА ПЕРОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ СТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

*Обследованы 72 практически здоровые девочки, девушки и женщины в возрасте от 8 до 40 лет. Были использованы спектрофотометрические и флюорометрические методы определения функциональной активности системы ПОЛ-АОЗ. У практически здоровых девушек к 14–15 годам отмечается увеличение концентрации МДА с одновременным возрастанием уровня ретинола, по сравнению с показателями в группе 8–13 лет. К 16–18 годам регистрируется увеличение вторичных продуктов ПОЛ-КД и СТ, при низких значениях МДА. В период репродуктивной зрелости отмечается низкое содержание КД и СТ.*

**Ключевые слова:** пероксидация липидов, антиоксиданты, репродуктивная система

### CHANGES IN PARAMETERS OF LIPID PEROXIDATION PROCESS IN HEALTHY PEOPLE IN DIFFERENT AGE PERIODS OF REPRODUCTIVE SYSTEM FORMATION

М.А. Darenskaya, L.I. Kolesnikova, T.P. Bardimova, V.A. Petrova, M.I. Dolgikh,  
S.V. Tyumentseva, E.V. Osipova, E.V. Grebenkina, L.V. Natyaganova

*Institute of pediatrics and human reproduction, SC ME SD RAMS, Irkutsk*

*Seventy-two healthy girls and women aged 8–40 years were examined. Spectrophotometric and fluorometric methods for determination of functional activity of lipid peroxidation – antioxidant protection (LP-AOP) system were used. We marked increase of malonic dialdehyde (MD) concentration and elevated level of retinol in healthy girls at age of 14–15 years old in comparison with the parameters in group of the patients of 8–13 years. At age of 16–18 years there is registered increase of secondary products of lipid peroxidation – ketodienes (LP-KD) and coupled trienes (CT) at low values of MD. During the period of reproductive maturity we mark low content of KD and CT.*

**Key words:** lipid peroxidation, antioxidants, reproductive system

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) — является универсальным метаболическим процессом, представленным во всех органах и тканях. Обладая способностью модифицировать структуру и функции клеточных мембран, реакции перекисного окисления липидов могут определять характер межклеточных и межорганных взаимоотношений в рамках определенной функциональной системы [14], о чем свидетельствуют данные о непосредственном участии ПОЛ в метаболизме ксенобиотиков, в регуляции иммунного ответа, клеточной пролиферации, сосудистой проницаемос-

ти, рецепторной чувствительности и т.д. [7]. В физиологических условиях реакции ПОЛ могут информировать о характере адаптационно-приспособительных реакций на уровне организма.

Долгое время считалось, что в физиологических условиях отсутствует зависимость процесса перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита (ПОЛ-АОЗ) от возраста, пола и других факторов. В последние годы данное утверждение подверглось значительным изменениям.

В литературе приводятся разнообразные исследования, относительно возрастных изменений

функциональной активности системы ПОЛ-АОЗ у здоровых людей [3, 13, 17]. При этом большое количество работ посвящены участию свободных радикалов в механизмах старения, свидетельствующих об увеличении вероятности развития окислительного стресса с возрастом [8, 16]. Вместе с тем остается открытым вопрос о состоянии системы ПОЛ-АОЗ в более ранние возрастные периоды. Данные по этому вопросу довольно разрозненны и противоречивы. Многочисленные работы посвящены оценке окислительного стресса у здоровых новорожденных [4]. Некоторые исследования касаются изучения системы ПОЛ-АОЗ, а также влияния на нее различных факторов у детей младшего школьного возраста [2, 9, 10]. Однако вопрос относительно активности процесса перекисаации липидов в различные периоды становления репродуктивной системы до сих пор остается недостаточно изученным.

### МЕТОДИКА

В исследование были включены 72 практически здоровые девочки, девушки и женщины в возрасте от 8 до 40 лет. В соответствии с классификацией основных периодов формирования репродуктивной системы женщины (Кулаков В.И., Уварова Е.В., 2004) было сформировано 4 подгруппы: 1-я – 8–13 лет (препубертатный период), 2-я – 14–15 лет (подростковый период), 3-я – 16–18 лет (юношеский период), 4-я – 19–40 лет – репродуктивный период. Материалом исследования служили сыворотка крови и гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию его продуктов – диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), а также по показателю ненасыщенности липидов – двойным связям (ДВ. СВ.) [5].

Содержание конечного продукта – малонового диальдегида (МДА) определяли флуориметрическим методом [6]. Об активности системы АОЗ судили по общей антиокислительной активности (АОА) [11], а также по содержанию ее компонентов (α-токоферола, ретинола [15], восстановленного и окисленного глутатиона (GSH и GSSG) [18], супероксиддисмутазы (СОД) [19]). Измерения проводили на спектрофотометре SHIMADZU RF-5000. Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере IBM/АТ с использованием пакета прикладных программ «Statistica». Вычислялась M – взвешенная средняя арифметическая, u – среднее квадратичное отклонение, m – ошибка средней. Значимость различий оценивали по коэффициенту Стьюдента и коэффициенту Фишера при дисперсионном анализе.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные, характеризующие процессы ПОЛ-АОЗ, представлены в таблице 1.

В пубертатный период в организме ребенка происходят серьезные гормональные перестройки, влекущие за собой интенсификацию метаболических процессов, в частности, активацию процесса перекисаации липидов. Нами было выявлено, что в возрасте 14–15 лет, по сравнению с препубертатным периодом, имеет место увеличение конечных продуктов ПОЛ – МДА (в 1,35 раз по сравнению с их уровнем в препубертатный период,  $p < 0,05$ ) на фоне низких значений первичных продуктов, что скорее всего обусловлено быстрым переходом ДК и его метаболитов в МДА. Активация липоперекисаации по всей вероятности служит проявлением компенсаторно-приспособительных реакций организма ребенка, направленных на обеспечение адекватности

Таблица 1

Сравнительная характеристика ПОЛ-АОЗ системы в группе практически здоровых девочек, девушек и женщин в различные периоды становления репродуктивной системы

Показатель	Больные СД 1, проживающие в г. Улан-Удэ	Больные СД 1, проживающие в г. Иркутске
Диеновые конъюгаты, мкМ/л	1,19 ± 0,12 (n = 26)	0,87 ± 0,13 (n = 46)
Малоновый диальдегид, мкМ/л	2,06 ± 0,13 (n = 26)	2,43 ± 0,14 (n = 48)
Двойные связи, у. ед.	3,09 ± 0,29 *** (n = 26)	2,02 ± 0,18 (n = 46)
Кетодиены и сопряженные триены, у. ед.	0,66 ± 0,14 (n = 26)	0,42 ± 0,08 (n = 46)
Антиокислительная активность, у. ед.	15,42 ± 0,97 (n = 27)	17,71 ± 1,13 (n = 48)
α-токоферол, мкМ/л	8,21 ± 0,78 (n = 27)	9,40 ± 0,66 (n = 48)
Ретинол, мкМ/л	2,34 ± 0,18 (n = 27)	2,24 ± 0,14 (n = 48)
GSH, мкМ/л	2,51 ± 0,13 (n = 24)	2,69 ± 0,11 (n = 39)
GSSG, мкМ/л	2,16 ± 0,09** (n = 24)	1,68 ± 0,07 (n = 39)
СОД, у. ед.	1,57 ± 0,24 (n = 24)	1,46 ± 0,05 (n = 40)

Примечание. \* – при  $p(T) < 0,05$ ; \*\* – при  $p(F) < 0,05$ .

ватных метаболических процессов (изменения активности мембраносвязанных ферментов, ионного транспорта, энергетического статуса клетки, генерации биологически активных соединений и др.). При этом в данный период отмечается повышение содержания ретинола. Статистически значимое повышение уровня ретинола в 1,26 раз ( $p < 0,05$ ) у девочек 14–5 лет по сравнению с предыдущим возрастным периодом можно рассматривать как компенсаторную реакцию в ответ на усиливающуюся в подростковый период генерацию токсичных продуктов ПОЛ. Можно предположить, что в данном случае ретинол выполняет роль как самостоятельного антиоксиданта, обеспечивающего сохранение функциональной стабильности клеточных мембран и блокаду процессов перекисного окисления мембранных липидов [12], так и синергиста основного жирорастворимого антиоксиданта —  $\alpha$ -токоферола. Наличие повышенного выброса ретинола из депо также можно объяснить необходимостью его участия в синтезе кортикостероидных и половых гормонов [1], что в период гормональной перестройки приобретает особую значимость. Кроме того, в группе девушек 14–15 лет по сравнению со значениями 8–13 лет, была отмечена более низкая вариабельность изменений супероксиддисмутазы (F-критерий), обладающей, как известно, высокой субстратной специфичностью по отношению к супероксидному аниону, что может характеризовать снижение ее активности у части здоровых девушек 14–15 лет.

Возраст 16–18 лет характеризовался увеличением вторичных продуктов перекисаации липидов: КД и СТ (в 3,48 раза больше, чем в препубертатном; в 2,64 раза больше, чем в подростковом и в 2,29 раза больше, чем в репродуктивном периодах ( $p < 0,05$ )), при низких значениях МДА (статистически значимые отличия в 1,5 раза с периодом 14–15 лет). Кроме того, был выявлен более широкий диапазон изменений ретинола (статистически значимые отличия по F-критерию с периодом 8–13 лет и 14–15 лет), одного из представителей жирорастворимых антиоксидантов. Вероятно, что в условиях недостаточного содержания  $\alpha$ -токоферола, у части здоровых девушек происходит повышенное выделение ретинола из депо, который также проявляет свою антирадикальную функцию. Возможно в данном случае системе АОЗ удастся ограничить повреждающий эффект токсичных продуктов перекисаации. Это согласуется с данными других исследователей о наличии в физиологических условиях (у практически здоровых) стационарного состояния системы ПОЛ, которое сохраняется благодаря функционированию сложной тканеспецифической системы ингибирования — АОЗ [3,13]. В данный период в отношении общей АОА отмечалось уменьшение диапазона дисперсий (F-критерий), что предполагает более низкую вариабельность ее изменений у больных 16–18 лет.

В период репродуктивной зрелости происходит повышение содержания показателя ненасыщенности липидов — ДВ.СВ. (в 1,57 раз выше, чем

в возрасте 14–15 лет, ( $p < 0,05$ )), а также первичных продуктов — ДК (в 1,45 раз выше, чем в возрасте 14–15 лет, ( $p < 0,05$ )), при одновременном снижении вторичных — КД и СТ (отличия с периодом 16–18 лет, ( $p < 0,05$ )) и конечных продуктов ПОЛ — МДА (достоверные отличия с подростковым периодом (в 1,33 раза)). Снижение общей АОА (значимые различия с препубертатом (в 1,48 раз) и подростковым (в 1,57 раз) периодом) в репродуктивном возрасте может характеризовать низкий уровень активности системы АОЗ.

В отношении основного структурного антиоксиданта —  $\alpha$ -токоферола статистически значимые изменения были обнаружены по дисперсионному анализу (F-критерий) между препубертатом и репродуктивным периодом, что может свидетельствовать о его недостаточной активности у части женщин.

В глутатионовом статусе статистически значимых изменений в различные периоды становления репродуктивной системы нами выявлено не было.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, различные периоды становления репродуктивной системы у практически здоровых девочек, девушек и женщин характеризуются значительными возрастными изменениями в системе ПОЛ — АОЗ: у девушек к 14–15 годам отмечается активация процессов липоперекисаации (увеличение концентрации малонового диальдегида), а также возрастание уровня ретинола, по сравнению с показателями в группе девочек 8–13 лет; у здоровых девушек к 16–18 годам увеличивается содержание вторичных продуктов перекисаации липидов — кетодиенов, при снижении уровня конечного продукта — малонового диальдегида; в репродуктивный период отмечается уменьшение концентрации кетодиенов и сопряженных триенов. Выявленные изменения являются проявлением возрастной физиологической нормы, т.к. на повышение процессов ПОЛ происходит адекватное возрастание активности системы АОЗ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве и гинекологии / В.В. Абрамченко. — СПб.: Деан, 2001. — С. 62.
2. Бишарова Г.И. Здоровье детей Читинской области: экологические и этнические особенности / Г.И. Бишарова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 1998. — № 2(8). — С. 36–40.
3. Возрастные особенности свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной защиты в эритроцитах здоровых людей / Т.Д. Журавлева, С.Н. Суплютов, Н.С. Киянюк и др. // Клин. лаб. диагностика. — 2003. — № 8. — С. 17–18.
4. Выраженность процессов перекисного окисления липидов и состояния механизмов антиоксидантной защиты / И.С. Сидорова, В.А. Барсель, А.Б. Эдокова и др. // Проблемы репродукции. — 1999. — № 5. — С. 23–27.
5. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липи-

дов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лабораторное дело. — 1983. — № 3. — С. 33–36.

6. 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.

7. Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Менщикова. — М.: Маик «Наука/Интерпериодика», 2001. — 343 с.

8. Кольтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: современное состояние и перспективы / В.К. Кольтовер // Успехи геронтологии. — 1998. — Т. 2. — С. 37–42.

9. Овсиенко Е.А. Корреляционные взаимоотношения между показателями перекисного окисления липидов в эпидермисе, жидкой части крови и эритроцитах у детей Забайкалья / Е.А. Овсиенко, М.В. Максименя, П.П. Терешков // Современные проблемы охраны материнства и детства. Материалы конференции, посвященной 5-летию образования Института педиатрии. — Чита, 2000. — С. 108–111.

10. Осипова Е.В. Показатели компенсаторно-адаптационных механизмов детей в условиях информационного стресса / Е.В. Осипова, В.А. Петрова, М.И. Долгих и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2003. — № 3. — С. 69–72.

11. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопропротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин и др. // Лабораторное дело. — 1988. — № 5. — С. 59–62.

12. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / В.К. Казимирко, В.И. Мальцев, В.Ю. Бутылин и др. — Киев: Морион, 2004. — 160 с.

13. Суплотов С.Н. Возрастная оценка содержания эндогенных нитритов и активности перекисного окисления липидов в эритроцитах у здоровых людей / С.Н. Суплотов // Экология человека. — 2003. — № 4. — С. 16–17.

14. Суханова Г.А. Биохимия клетки / Г.А. Суханова, В.Ю. Серебров. — Томск: Чародей, 2000. — 154 с.

15. Черняускене Р.Ч. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р.Ч. Черняускене, З.З. Варшкявичене, П.С. Грибаускас // Лабораторное дело. — 1984. — № 6. — С. 362–365.

16. Age-dependent increases in oxidative damage to DNA, lipids, and proteins in human skeletal muscle / P. Mecocci, G. Fano, S. Fulle et al. // Free Radical Biol. Med. — 1999. — Vol. 26. — P. 303–308.

17. Effects of vitamin E on lipid peroxidation in healthy persons / E.A. Meagher, O.P. Barry, J.A. Lawson et al. // JAMA. — 2004. — Vol. 285. — P. 1178–1182.

18. Hisin P.J. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues / P.J. Hisin, R. Hilf // Anal. Biochem. — 1976. — Vol. 74, № 1. — P. 214–226.

19. Misra H.P. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase / H.P. Misra, I. Fridovich // J. Biol. Chem. — 1972. — Vol. 247. — P. 3170–3175.