

Л.И. Колесникова, Е.В. Осипова, Л.А. Гребенкина, М.И. Долгих, Л.В. Натяганова

## ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ПРИ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ

ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)

*Результаты, полученные в лаборатории патофизиологии репродукции Научного центра ПЗСРЧ СО РАМН, свидетельствуют о том, что оксидативный стресс сопровождает и/или является одним из ключевых патогенетических звеньев в развитии многих видов репродуктивной патологии. Исходя из этого, представляется целесообразным не только исследование системы ПОЛ-АОЗ, но и применение комплекса антиоксидантов, подобранных строго индивидуально, с учетом характера обнаруженного дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.*

**Ключевые слова:** репродуктивные нарушения, оксидативный стресс, пероксидация липидов, антиоксидантная защита

## LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT STATUS WITH REPRODUCTIVE DISORDERS

L.I. Kolesnikova, E.V. Osipova, L.A. Grebenkina, M.I. Dolgikh, L.V. Natyaganova

Scientific Center of the Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

*An analysis the results were obtained in the laboratory of pathophysiology of reproduction of Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems, SB RAMS clearly indicate that oxidative stress accompanies and / or appears like a key pathogenetic link in the development of many types of reproductive disorders. We dedicate, that further researches of the roles of the system «lipid peroxidation – antioxidant protection» are needed. Moreover, there are good reasons for using of different antioxidants, but it should be prescribed individually, taking into account of nature of oxidative imbalance.*

**Key words:** reproductive disorders, oxidative stress, lipid peroxidation, antioxidant protection

Одна из главных задач XXI века — как остановить пандемическое распространение болезней цивилизации: сердечно-сосудистых, ишемической болезни сердца, диабета, онкологических заболеваний, репродуктивных нарушений. Несомненно, одной из главных задач лабораторной диагностики является возможность с высокой достоверностью определять количественный показатель риска возникновения патологий, когда они еще находятся в клинически бессимптомном состоянии. Кроме того, важным является выявление новых биомаркеров, с помощью которых можно отслеживать реакции организма на проводимую терапию. Такими дополнениями к алгоритмам обследования и лечения пациентов с различными патологическими состояниями, по мнению отечественных и зарубежных авторов, может явиться комплексное исследование системы ПОЛ — АОЗ [8, 11, 18].

Исследованиями лаборатории патофизиологии репродукции по изучению системы ПОЛ — АОЗ и применению антиоксидантов в терапии при различных видах репродуктивной патологии показано, что изменения в исследуемой метаболической системе теснейшим образом связаны с течением гестационного процесса и его нарушениями, некоторыми заболеваниями нейроэндокринной системы, а также с различными видами инфертильности у женщин и мужчин [9, 13, 15, 16].

Научные направления лаборатории связаны с изучением универсальных процессов ПОЛ — АОЗ биологических мембран при нормальной и патологической беременности. Многие из указанных исследований легли в основу нового

направления — патофизиологии репродукции. Так, получены данные относительно особенностей системы ПОЛ — АОЗ у женщин в динамике неосложненной беременности и беременности, осложненной угрозой прерывания. Показано, что у данной группы пациенток наиболее значимым критерием является повышение уровней гидроперекисей липидов на ранних сроках беременности. В первом триместре неосложненной беременности в крови у женщин концентрация продуктов ПОЛ снижается с последующим повышением к родам. В группе женщин, у которых произошли преждевременные роды, содержание  $\alpha$ -токоферола снижено, а концентрации гидроперекисей липидов и МДА резко возрастают, особенно в третьем триместре. При неосложненной беременности содержание восстановленного глутатиона возрастает по мере протекания беременности, а при угрозе прерывания и при беременности, закончившейся преждевременными родами, содержание глутатиона ниже, чем при физиологической беременности. Показательно, что в плаценте и амниотической жидкости изменение содержания продуктов ПОЛ имеют ту же тенденцию, что и в крови, увеличиваясь в 4 раза к родам по сравнению с первым триместром. Содержание глутатиона в плаценте в период от 12 до 40 недели беременности увеличивается более чем наполовину, а в амниотической жидкости концентрация антиоксиданта увеличивается в 2 раза [4, 13, 22].

Ряд публикаций посвящен исследованию системы «ПОЛ — АОЗ» у пациенток с нейроэндокринными заболеваниями, приводящими к нару-

шению репродуктивной функции. Одним из таких заболеваний является гипоталамический синдром (ГС), характеризующийся нарушением гормональной функции надпочечников и яичников. Показано, что *ГС пубертатного периода (ГСПП)* с преобладанием репродуктивных нарушений характеризуется активацией процессов липопероксидации в виде накопления одного из конечных продуктов ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) на фоне снижения концентрации  $\alpha$ -токоферола и компенсаторного накопления ретинола [3, 20, 21]. Выявлено, что у пациенток с гипофункцией яичников повышается уровень МДА и  $\alpha$ -токоферола. У больных с дисфункцией яичников отмечены менее выраженные изменения активности процессов ПОЛ при гиперпролактинемии со снижением концентраций первичных продуктов — диеновых конъюгатов. Предполагается, что у больных с тяжелыми овариальными нарушениями пролактин выполняет роль антиоксиданта. У больных с дисфункцией и гипофункцией яичников гипотиреоз активирует процессы липопероксидации с увеличением уровня МДА. Автором отмечена обратная корреляция между уровнем ЛГ и содержанием в сыворотке крови у больных с дисфункцией яичников  $\alpha$ -токоферола, и прямая — в группе больных с ПКЯ. При этом предполагается, что развитию вторичного ПКЯ способствует снижение защитного действия витамина Е. У женщин репродуктивного возраста с ГС отмечается активация процессов липопероксидации на фоне снижения резервов неферментативного и, отчасти, ферментативного звеньев антиоксидантной системы. При этом определена зависимость процессов ПОЛ от характера гормональных нарушений. Так, у больных с ГС с гипофункцией щитовидной железы в отличие от женщин с эутиреозом более выражена активация процессов липопероксидации при снижении уровня общей антиокислительной активности крови (АОА) за счет дефицита  $\alpha$ -токоферола. У пациенток с ГС и гиперкортизолиемией активность процессов ПОЛ существенно ниже, чем при нормальных концентрациях кортизола. Принимая во внимание, что гиперкортизолия характеризует более раннюю фазу гипоталамического ожирения, а нормальная продукция глюкокортикоидов характерна для фазы стабилизации, повышение функциональной активности надпочечников на фоне антиоксидантной недостаточности рассматривается как один из факторов, значимых в развитии синдрома гиперпероксидации. Авторами отмечена тесная взаимосвязь между нарушениями гонадотропной регуляции и увеличением активности процессов ПОЛ с повышением концентраций конечных продуктов липопероксидации [15, 20]. Одним из нейроэндокринных заболеваний, которое может приводить к нарушению репродуктивной функции, является *сахарный диабет I типа (СД1)*. В настоящее время в патогенезе СД1 немаловажную роль отводят свободнорадикальному окислению. Исследования показали, что у женщин репродуктивного возраста с СД1 нарушения менструальной функции имеют

место при недостатке  $\alpha$ -токоферола, GSH, низкой активности СОД, повышенных значениях GSSG и нормальном уровне ретинола. При этом отмечено увеличение диапазона изменений первичных и конечных продуктов липопероксидации [5]. В работе по изучению состояния системы ПОЛ — АОЗ при *энгометриозе* также было установлено, что при этом заболевании повышается интенсивность пероксидации липидов с истощением факторов антиоксидантной защиты, что требует применения в схеме лечения комплекса редокс-витаминов ( $\alpha$ -токоферол, аскорбат) и глутоксиима [7]. Интересные данные получены при исследовании женщин с различными формами *эндокринного бесплодия*. Так было установлено, что, как в группе женщин с гиперпролактинемией, так и в группе пациенток с СПКЯ повышается содержание субстратов, диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов. У пациенток с надпочечниковой гиперандрогенией повышается содержание субстратов при неизменном уровне первичных и вторичных продуктов ПОЛ. Общим у пациенток с различными формами эндокринного бесплодия является снижение концентрации в сыворотке крови малонового диальдегида [14, 16]. Получены приоритетные данные, что у всех пациенток наблюдается напряжение в системе АОЗ, о чем свидетельствует высокий уровень общей антиокислительной активности сыворотки крови, на фоне увеличения содержания окисленного глутатиона и снижении концентраций  $\alpha$ -токоферола, ретинола. У бесплодных женщин с СПКЯ, надпочечниковой гиперандрогенией, гиперпролактинемией, кроме того, отмечается и снижение уровня аскорбата [12]. У женщин с *дисфункцией яичников и диффузной дистормональной мастопатией* выявлено, что накопление первичных и промежуточных продуктов липопероксидации на фоне снижения уровня ретинола, СОД и дисбаланса в системе глутатиона, сопровождается компенсаторным повышением общей АОА сыворотки крови. Данные изменения в системе ПОЛ — АОЗ могут указывать на формирование такого патологического состояния как окислительный стресс [1, 2].

Оценка уровня генерации свободных радикалов кислорода в эякуляте выступает одним из важных методов, позволяющих дать характеристику фертильности спермы, так получены данные относительно содержания отдельных компонентов ПОЛ, ферментативных (супероксиддисмутаза, СОД) и неферментативных ( $\alpha$ -токоферол, ретинол) факторов АОЗ при различных видах *патоспермии* (олиго-, астено-, тератозооспермии), а также при инфекциях половых органов [6, 19].

Особую актуальность в плане установления патогенеза репродуктивных нарушений имеет изучение этнических особенностей течения процессов ПОЛ — АОЗ. Получено, что в группе беременных высокого риска бурятской этногруппы по сравнению с русскими происходит снижение продуктов процесса липопероксидации, при уменьшении содержания неферментативного

компонента системы АОЗ — ретинола во всех триместрах беременности [10]. Сравнение параметров системы «ПОЛ — АОЗ» у женщин с бесплодием двух этнических групп установило большую интенсивность липоперекисных процессов и выраженную антиоксидантную недостаточность у буряток, о чем свидетельствовало накопление КД и СТ и ТБК-активных продуктов и низкое содержание СОД, токоферола и общей АОА по сравнению с русскими женщинами с бесплодием. У бурят с патозооспермией, в отличие от русских, гормонально-метаболические изменения имели преимущественно компенсаторно-приспособительный характер [17]. Установлена универсальная роль оксидативного стресса и антиоксидантной недостаточности при патозооспермии в различных этнических группах. Показано, что для русских с патозооспермией характерна недостаточность токоферола, тогда как для бурят с патозооспермией — повышение антиоксидантной активности крови [6]. Выявленные специфические особенности универсального процесса перекисного окисления липидов у русских и бурят являются основанием для применения дифференцированных подходов к диагностике и лечению.

Таким образом, наш собственный опыт в исследовании системы ПОЛ — АОЗ, со всей очевидностью свидетельствует, что оксидативный стресс сопровождает и/или является одним из ключевых патогенетических звеньев в развитии многих видов репродуктивной патологии. Это приводит к твердому убеждению о необходимости исследования свободнорадикальных процессов, в частности ПОЛ, и механизмов антиоксидантной защиты при нарушении репродуктивного здоровья у женщин и мужчин. При выявленных нарушениях требуется применение антиоксидантов, комплекс которых должен подбираться строго индивидуально с учетом характера обнаруженного дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.

*Исследования, проводимые в лаборатории патофизиологии репродукции под руководством член-корр. РАМН Л.И. Колесниковой поддерживаются грантами Президента РФ (НШ-65587.2010.7, НШ-494.2012.7).*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гальченко Е.В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии женщин с овариальной дисфункцией и дисгормональной мастопатией: автореф. дис... канд. мед. наук. — Иркутск. — 2007. — 24 с.
2. Гребенкина Л.А. Закономерности формирования окислительного стресса у женщин с диффузной мастопатией в динамике менструального цикла: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2007. — 22 с.
3. Данусевич И.Н. Нарушение овариальной функции у девушек с гипоталамическим синдромом (вопросы патогенеза и диагностики): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2000. — 23 с.

4. Даренская М.А., Старостенко О.В. Этнические особенности перекисидации липидов и антиоксидантной защиты у беременных при наличии угрозы прерывания беременности // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 1. — С. 141 — 142.
5. Даренская М.А. Закономерности изменений процессов ПОЛ — АОЗ и гормональной регуляции в различные периоды становления репродуктивной системы у больных сахарным диабетом 1 типа: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2005. — 24 с.
6. Дашиев Б.Г. Некоторые закономерности и механизмы нарушений репродуктивной функции у мужчин различных этнических групп в Республике Бурятия: автореф. дис... канд. биол. наук. — Иркутск, 2011. — 26 с.
7. Ермолова Е.В. Диагностическая значимость гормонально-метаболических нарушений при бесплодии, ассоциированном с генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2006. — 26 с.
8. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. — М.: МАИК «Наука / Интерпериодика». — 2001. — 343 с.
9. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. — Новосибирск: Наука, 2011. — 137 с.
10. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. и др. Изучение состояния процесса липоперекисидации у женщин различных этнических групп с угрозой прерывания беременности // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — № 6 (76). — С. 31 — 33.
11. Колесникова Л.И., Загарских Е.Ю., Колесников С.И. и др. Медико-социальные аспекты формирования нарушений репродуктивного потенциала у мальчиков подросткового возраста, проживающих в промышленных центрах. — Новосибирск: Наука, 2010. — 100 с.
12. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В. и др. Нарушение репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала в современных условиях Восточной Сибири // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 2. — С. 41 — 44.
13. Колесникова Л.И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 1993. — 39 с.
14. Корнакова Н.В. Функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» у женщин с эндокринным бесплодием: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2008. — 22 с.
15. Курашова Н.А. Изменения нейрогормональной регуляции и свободнорадикального окисления липидов у женщин с гипоталамическим синдромом в различных возрастных периодах: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Иркутск, 2005. — 20 с.
16. Лабыгина А.В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бес-

плодия: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2010. — 42 с.

17. Лабыгина А.В., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В. и др. Некоторые клинические и метаболические особенности бесплодия у женщин русской и бурятской национальности // V Международный конгресс по репродуктивной медицине. — М., 2010. — С. 105—106.

18. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. — Новосибирск: АРТА, 2008. — 284 с.

19. Сафроненко А.В. Основные изменения элементного и гормонально-метаболического статуса у мужчин с патоспермией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2008. — 23 с.

20. Сутурина Л.В. Гипоталамический синдром: основные звенья патогенеза, диагностика, патогенетическая терапия и прогноз: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 2002. — 45 с.

21. Сутурина Л.В., Колесникова Л.И. Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическим синдромом. — Новосибирск: Наука. — 2001. — 134 с.

22. Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И., Протопопова Н.В. и др. Закономерности развития адаптивных и дизадаптивных реакций системы нейроэндокринной регуляции организма в динамике беременности у женщин с различной степенью риска развития перинатальной патологии // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2009. — № 4—5 (39—40). — С. 203—205.

#### Сведения об авторах

*Колесникова Любовь Ильинична* — член.-корр. РАМН, профессор, директор УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

*Осипова Елена Владимировна* — д.б.н., гл.н.с. лаборатории патофизиологии репродукции УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

*Гребенкина Людмила Анатольевна* — автор, ответственный за переписку, к.б.н., с.н.с. лаборатории патофизиологии репродукции УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (e-mail: greblud@mail.ru)

*Долгих Мария Игоревна* — к.б.н., н.с. лаборатории патофизиологии репродукции УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

*Натяганова Лариса Викторовна* — к.б.н., н.с. лаборатории патофизиологии репродукции УРАМН НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)