

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.36-002-055.2:612.123

Б.Я. Власов, М.А. Рашидова, Л.Ф. Шолохов, О.А. Вантеева, Е.Л. Чудинова

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ
И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА,
БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ А

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

*Проведено исследование состояния компонентов перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) при вирусном гепатите А у женщин репродуктивного возраста.**Проведенный анализ свидетельствует о разнонаправленном изменении концентрации низкомолекулярных компонентов и снижении активности супероксиддисмутазы (СОД) на фоне падения такого интегрального показателя, как общая антиокислительная активность (АОА), что свидетельствует о том, что система находится в состоянии дисрегуляции, которое охарактеризуется как выраженный окислительный стресс.***Ключевые слова:** вирусный гепатит А, система перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты, окислительный стресс, женщины, репродуктивный возрастSTATUS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM
IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH VIRAL HEPATITIS A

B.Ya. Vlasov, M.A. Rashidova, L.F. Sholokhov, O.A. Vanteeva, E.L. Chudinova

Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

*The objective of this study was to identify features of the system of lipid peroxidation – antioxidant protection in 31 women of reproductive age with viral hepatitis A. In women with hepatitis A virus (HAV) (main group) there is an increase in the level of double bonds (31,1 %) and active products reacting with thiobarbituric acid (141,7 %) with a simultaneous decrease in the content of diene conjugates (69,4 %), compared with the same indicators in the control group. The level of antioxidant protection in women in main group unlike the control was characterized by a decrease in total antioxidant activity (25,2 %), by the inhibition of the activity of superoxide dismutase (29,1 %), by decreasing the concentration of α -tocopherol (42,6 %) on the background of increase of retinol level (184,6 %). In general, the combination of prooxidant and antioxidant factors at HAV can be considered as a condition of oxidative stress ($p \leq 0,05$).***Key words:** viral hepatitis A, lipid peroxidation – antioxidant protection system, oxidative stress, women, reproductive age

Вирусные гепатиты занимают важное место в структуре общей инфекционной патологии. Особое внимание в последние годы привлекает вирусный гепатит А. Повышенный интерес к этой проблеме определяется, прежде всего, стойкой тенденцией роста заболеваемости, повсеместной распространенностью, значительной частотой хронизации и неблагоприятных исходов [1].

Вирус гепатита А является одной из наиболее частых причин инфекции пищевого происхождения. Вирусы гепатита А продолжают существовать в окружающей среде и могут выдерживать процессы производства пищевых продуктов, обычно используемые для инактивации бактериальных патогенов и/или борьбы с ними. Болезнь может приводить к значительным экономическим и социальным последствиям в отдельных сообществах. На восстановление здоровья людей для возвращения на работу, в школу и к повседневной жизни могут уходить недели и месяцы. Воздействие на связанные с вирусом предприятия пищевой промышленности и местную производительность в целом может быть значительным [2]. Таким

образом, широкая распространенность заболеваний печени, ранняя инвалидизация лиц трудоспособного возраста ставят поражения печени при ВГА на одно из первых мест среди заболеваний желудочно-кишечного тракта. Кроме того, весьма настораживающими являются недавно описанные случаи передачи вируса ВГА у гомосексуалистов при половом контакте [9].

Прогноз заболеваний печени во многом зависит от времени появления поздних осложнений при гепатитах, от сохранности функции печени в отдаленный период после перенесенного острого заболевания печени [7].

В патогенезе описанных и других повреждений печени как одной из важнейших структур желудочно-кишечного тракта определенную роль может играть дисрегуляция в системе ПОЛ-АОЗ, поскольку она является чувствительным и высокоинформативным маркером любого воспалительного процесса различной этиологии [5], тем более, если в этот процесс вовлечен такой массивный орган, как печень.

Учитывая ключевую роль редокс-систем в патогенезе и саногенезе повреждений печени, **целью**

настоящей работы явилось исследование состояния компонентов ПОЛ-АОЗ при вирусном гепатите А у женщин репродуктивного возраста для разработки новых методов оценки течения заболевания и коррекции этой нозологической формы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты в исследовании была отобрана 51 женщина репродуктивного возраста с отсутствующими сопутствующими эндокринными патологиями, проживающая в Иркутске и Иркутской области. На основании клинико-анамнестических и лабораторных данных с учетом принятых критериев из них было сформировано две группы – контрольная и основная. Основную группу составили 20 пациенток репродуктивного возраста, больных вирусным гепатитом А. Контрольную группу составила 31 практически здоровая женщина соответствующего возраста. Женщины обеих подгрупп были сопоставимы по возрасту (17–44 лет).

В плазме крови спектрофотометрическими методами регистрировали содержание двойных связей (Дв. св.), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), показателя ненасыщенности субстратов перекисидации – изолированных Дв. св. Содержание третичных продуктов ПОЛ, какими являются активные продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП) определяли флуорометрическим методом. Антиоксидантный статус оценивали по величине общей АОА, содержанию низкомолекулярных антиоксидантов α -токоферола, ретинола, восстановленного и окисленного глутатионов (GSH, GSSG) и активности СОД. Регистрацию оптических плотностей и флуоресценцию проводили с помощью спектрофотофлуориметра «SHIMADZU RF-5000» (Япония).

Технология определения компонентов ПОЛ-АОЗ соответствовала той, которая в течение ряда лет применяется в лаборатории патофизиологии репродукции ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ [4].

С целью объективной оценки активности процесса в печени у больных ВГА проводили исследование активности сывороточных аминотрансфераз: аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартат-аминотрансферазы (АсАТ).

Исследования проводились в лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, в лаборатории патофизиологии репродукции ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и в гепатологическом отделении городской инфекционной клинической больницы города Иркутска.

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации [14]. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ и выполнено с информированного согласия пациенток и здоровых женщин.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета статистических и прикладных программ STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США; правообладатель лицензии – ФГБНУ «Научный центр

проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Статистическую значимость сравниваемых показателей определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При биохимической оценке выраженности патологического процесса у больных в острый период течения ВГА была зарегистрирована повышенная активность АлАТ, превышающая показатель контрольной группы в 10,3 раза. По показателю АсАТ прослеживалась аналогичная тенденция увеличения активности в 10,9 раза (табл. 1). Полученные нами данные об активности аминотрансфераз при ВГА соответствуют многочисленным результатам в мировой литературе о динамике изменения этих ферментов при данной вирусной инфекции [7].

Измерение величины суммарного содержания изолированных двойных связей в крови больных ВГА, которое отражает концентрацию субстратов ПОЛ, выявило их превышение над аналогичным показателем контрольной группы на 35,1 % ($p < 0,05$). Установлено также снижение величины ДК и повышение показателя ТБК-АП в основной группе – соответственно, на 69,4 и 141,7 %, по сравнению с группой здоровых женщин.

Исследование состояния антиоксидантного статуса в группе женщин, больных ВГА, по сравнению с группой здоровых, показало, что оно проявляется в снижении величины общей АОА на 25,2 %, концентрации α -токоферола – на 42,6 %, активности СОД – на 29,1 %, а также параллельным повышением содержания ретинола на 184,6 %. В основной группе не наблюдалось статистически значимого повышения содержания GSH и GSSG в эритроцитах ($p < 0,05$), в сравнении с аналогичными величинами группы контроля (табл. 1).

Для анализа изменения показателя Дв. св. и для оценки особенностей функционирования подсистемы ПОЛ у больных с ВГА следует отметить, что во всех жирных кислотах биомембран и липопротеидов плазмы крови двойные связи разделены двумя и более одинарными связями, т. е. эти связи являются изолированными. В процессе ПОЛ за счет отрыва атома водорода в β -положении происходит трансформация электронных облаков, и двойные связи становятся сопряженными, т. е. они отделяются друг от друга одной одинарной связью [3]. Такого рода трансформация электронной плотности иллюстрируется образованием ДК, или сопряженных диенов [12], которые, по сравнению с другими продуктами ПОЛ, имеют более высокую термодинамическую устойчивость [10]. Этот этап не только важен для протекания липоперекисидации, но и является ключевым в биосинтезе разнообразных биологически активных соединений, в частности простагландинов, лейкотриенов, простаглицлина [11]. Рассматривая в этом аспекте подсистему ПОЛ, можно утверждать, что сочетание высокого уровня Дв. св. и низких величин ДК у больных с вирусной инфекцией, по сравнению со здоровыми женщинами, следует рассматривать как негативное явление, тормозящее реализации физиологических функций ПОЛ.

Таблица 1

Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин репродуктивного возраста, больных вирусным гепатитом А ($M \pm m$)

Показатели	Группы обследованных пациенток	
	Контрольная группа ($n = 31$)	ВГА ($n = 20$)
Аланин-аминотрансфераза (АлАТ) (Ед/л)	16,89 $\pm$ 5,03	174,67 $\pm$ 46,85*
Аспартат-аминотрансфераза (АсАТ) (Ед/л)	21,23 $\pm$ 3,16	231,22 $\pm$ 75,11*
Двойные связи (Дв. св.) (усл. ед.)	2,05 $\pm$ 0,64	2,77 $\pm$ 1,49*
Диеновые конъюгаты (ДК) (мкмоль/л)	1,21 $\pm$ 0,53	0,37 $\pm$ 0,24*
Кетодиены и сопряженные триены (КД и СТ) (усл. ед.)	0,37 $\pm$ 0,24	0,29 $\pm$ 0,30
Активные продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП) (мкмоль/л)	1,03 $\pm$ 0,47	2,49 $\pm$ 1,32*
Антиокислительная активность (АОА) (усл. ед.)	15,03 $\pm$ 5,56	11,24 $\pm$ 4,91*
α -токоферол (мкмоль/л)	9,35 $\pm$ 2,51	5,37 $\pm$ 2,18*
Ретинол (мкмоль/л)	0,52 $\pm$ 0,12	1,48 $\pm$ 0,82*
Супероксиддисмутаза (СОД) (усл. ед.)	1,79 $\pm$ 0,18	1,27 $\pm$ 0,55*
Восстановленный глутатион (GSH) (ммоль/л)	2,17 $\pm$ 0,38	2,09 $\pm$ 0,57
Окисленный глутатион (GSSG) (ммоль/л)	2,01 $\pm$ 0,20	1,95 $\pm$ 0,47

Примечание. * – $p < 0,05$.

Отрицательный эффект начального этапа ПОЛ у больных с ВГА усиливается и на этапе образования значительного количества ТБК-АП, которые за счет наличия у них высокореактивных кетонных и альдегидных групп оказывают альтерирующий эффект на многие молекулярные структуры клетки, участвуя в формировании так называемого синдрома эндогенной интоксикации [8], весьма характерного для поражений печени.

Что касается полученных нами данных о показателях АОЗ, то можно с большой долей вероятности утверждать, что эта метаболическая система при вирусной инфекции находится в депрессивном состоянии, о чем свидетельствуют низкие уровни общей АОА, α -токоферола и СОД. Обнаруженная нами высокая концентрации ретинола в значительной степени свидетельствует не о включении антиоксидантной защиты на уровне низкомолекулярных факторов, а о процессах цитолиза гепатоцитов, которые в огромных количествах содержат витамин А в связанной с жирными кислотами форме [6].

Как положительный факт, свидетельствующий о поддержании метаболического гомеостаза при повреждении печени вирусным агентом, можно рассматривать стабильное состояние восстановленного глутатиона в сочетании с постоянным уровнем окисленного трипептида, который при повышении его концентрации иногда считают фактором биохимической агрессии [13].

В целом, оценивая состояние системы ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста с ВГА, необходимо сделать вывод о том, что эта система находится в состоянии дисрегуляции, которое можно квалифицировать как окислительный стресс. Особенностью липопероксидации при вирусной инфекции можно считать сочетание высокого уровня ненасыщенности жирных кислот в липидах плазмы с низкой концентрацией

ДК, что создает дополнительные ограничения для проявления физиологической функции перекисного окисления липидов при этой нозологической форме.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Астафьев В.А., Степаненко Л.А., Погорелов В.И. Оценка заболеваемости острым вирусным гепатитом А населения Иркутской области // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 121, № 6. – С. 110–113.

Astafev VA, Stepanenko LA, Pogorelov VI (2013). Estimation of the incidence of acute viral hepatitis A in the population of Irkutsk region [Ocenka zaboлеваemosti ostrym virusnym gepatitom A naselenija Irkutskoj oblasti]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 121 (6), 110–113.

2. Гепатит А // Информационный бюллетень ВОЗ. – 2014. – № 328. – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/ru/> (дата обращения 27 октября 2014).

Hepatitis A [Gepatit A] (2014). *Informacionnyj byulleten' VOZ*, N 328. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/ru/> (27 Oct. 2014).

3. Колесникова Л.Р., Долгих В.В., Власов Б.Я., Натяганова Л.В. Показатель «двойные связи» системы липопероксидации плазмы крови как индикатор степени кариозного процесса у детей при эссенциальной артериальной гипертензии // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7-3. – С. 522–525.

Kolesnikova LR, Dolgikh VV, Vlasov BY, Natiyaganova LV (2014). «Double bonds» index of lipid peroxidation system of blood plasma as an indicator of the extent of caries process in children with essential arterial hypertension [Pokazatel' «dvojnye svjazi» sistemy lipoperoksidacii plazmy krovi kak indikator stepeni karioznogo processa u detej pri jessencial'noj arterial'noj gipertenzii]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 7 (3), 522–525.

4. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. – Новосибирск: Наука, 2011. – 137 с.

Kolesnikova LI, Osipova EV, Grebyonkina LA (2011). Oxidative stress at reproductive disorders of endocrine genesis in women [Okislitel'nyj stress pri reproduktivnyh narushenijah jendokrinnogo geneza u zhenshhin, 137.

5. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск, 2008. – С. 284.

Menshchikova EB (2008). Oxidative stress. Pathological conditions and diseases [Okislitel'nyj stress. Patologicheskie sostojaniya i zabolevaniya], 284.

6. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Слово, 2006. – С. 556.

Menshchikova EB (2006). Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants [Okislitel'nyj stress. Prooksidanty i antioksidanty], 556.

7. Толоконская Н.П., Усолкина Н.Е., Хохлова Н.И., Василец Н.М. Вирусный гепатит А у взрослых: совершенствование клинической диагностики и терапии // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7-1. – С. 199–203.

Tolokonenskaya NP, Usolkina EN, Khokhlova NI, Vasilets NM (2012). Viral hepatitis A in adults: improving

clinical diagnosis and therapy [Virusnyj gepatit A u vzroslyh: sovershenstvovanie klinicheskoy diagnostiki i terapii]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 7 (1), 199-203.

8. Травматическая болезнь и ее осложнения / Под ред. С.А. Селезнева. – СПб.: Политехника, 2004. – С. 414.

Seleznev SA (2004). Traumatic disease and its complications [Travmaticheskaja bolezn' i ee oslozheniya], 414.

9. Chan PC (2014). Reemerging threat of hepatitis A among men who have sex with men in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.*, 113, 985-986.

10. Kemp M, Go YM, Jones DP (2008). Nonequilibrium thermodynamics of thiol/disulfide redox systems: A perspective on redox systems biology. *Free Radic. Biol. Med.*, 44, 921-937.

11. Niki E (2009). Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects. *Free Radic. Biol. Med.*, 47, 469-484.

12. Sena LA, Chandel NS (2012). Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Molecular Cell.*, 48, 158-167.

13. Townsend DM, Tew KD, Tapiero H (2003). The importance of glutathione in human disease. *Biomed. Pharmacother.*, 57, 145-157.

14. World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2008).

Сведения об авторах Information about the authors

Власов Борис Яковлевич – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, тел.: 8 (3952) 20-73-67, факс: 8 (3952) 20-76-36; e-mail: medec_iphr@sbamsr.irk.ru)

Vlasov Boris Yakovlevich – Doctor of Medical Sciences, Senior Research Officer of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System of Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel.: +7 (3952) 20-73-67, fax: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: medec_iphr@sbamsr.irk.ru)

Рашидова Мария Александровна – и. о. младшего научного сотрудника лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека

Rashidova Maria Alexandrovna – Acting Junior Researcher of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System of Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека

Sholokhov Leonid Fedorovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System of Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems

Вантеева Ольга Андреевна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека

Vanteeva Olga Andreevna – Candidate of Biological Sciences, Junior Research Officer of the Laboratory of Pathophysiology of Reproduction of Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems

Чудинова Екатерина Леонидовна – младший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека

Chudinova Ekaterina Leonidovna – Junior Research Officer of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System of Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems