

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ (ОБЗОР)

Любовь Ильинична КОЛЕСНИКОВА, Людмила Анатольевна ГРЕБЕНКИНА,
Марина Александровна ДАРЕНСКАЯ, Борис Яковлевич ВЛАСОВ

ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Анализ отечественной и зарубежной литературы последних лет, а также результаты, полученные в Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, свидетельствуют о том, что окислительный 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 «перекисное окисления липидов – антиоксидантная защита», но и применение комплекса антиоксидантов, подобранных строго индивидуально, с учетом характера обнаруженного дисбаланса в прооксидантно-антиоксидантной системе.

Ключевые слова: репродуктивные нарушения, окислительный стресс, перекисидация липидов, антиоксидантная защита.

Конец XX – первое десятилетие XXI века сопровождается беспрецедентным явлением, характеризующим нашу страну как вступившую в длительный процесс депопуляции (по статистике, население страны ежегодно сокращается на 900 тыс. человек), основным фактором которой является низкая рождаемость. Причины низкой рождаемости различны – это, прежде всего, последствия социальных потрясений, значительные потери от сверхсмертности мужчин, особенно от несчастных случаев, отравлений и травм, но одной из основных причин является ухудшение состояния репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала женщин и мужчин [1–3].

Так, среди девушек и женщин репродуктивного возраста частота эндометриоза увеличилась на 36,2 %, нарушений менструального цикла – на 27 %, воспалительных заболеваний придатков матки – на 8,6 %, женского бесплодия – на 43 % [4]. По данным ВОЗ, при частоте бесплодия 15 % и выше влияние его на демографические показатели значительно превышает

суммарное влияние невынашивания и перинатальных потерь [5]. Согласно данным, полученным нашим Центром, в Иркутской области частота бесплодия в браке составляет $18,9 \pm 1,3$ % в городской и $21,3 \pm 0,4$ % в сельской местности, что превышает соответствующие средние показатели по РФ [6].

В патогенезе и развитии многочисленных нозологических форм заболеваний органов репродуктивной системы существенное значение имеют неспецифические биохимические процессы, протекающие в различных компартментах клетки и определяющие реактивность организма, его адаптивный потенциал при действии эндогенных и экзогенных факторов [7, 8]. Одним из таких регуляторных метаболических механизмов являются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), представляющие собой единую систему и обеспечивающие окислительно-восстановительный гомеостаз на оптимальном для целостного организма уровне [9–11].

Колесникова Л.И. – д.м.н., проф., член-корр. РАМН, директор, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Гребенкина Л.А. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Даренская М.А. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Власов Б.Я. – д.м.н., проф., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии репродукции, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Для исследования развития многих патологических состояний большое значение приобретает изучение роли ПОЛ в механизмах окислительного повреждения клеток. Так, интенсификация ПОЛ наблюдается при развитии общего адаптационного синдрома (стресса), т. е. при большинстве острых заболеваний и состояний, обострении хронических процессов, интоксикациях, ожогах, травмах, оперативных вмешательствах и т. п. [12–15].

Повреждающему эффекту ПОЛ противостоит тонкокоординированная система белковых и неферментативных антиоксидантов организма, способных тормозить, уменьшать интенсивность спонтанного окисления липидов, нейтрализовывать активные частицы с неспаренным электроном путем их восстановления. Адекватная защита клетки обеспечивается не только согласованностью действия антирадикальных факторов, но и функционированием многоступенчатой антикислородной и антиперекисной системы [9, 16]. Важную роль при этом играют антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и другие), которые способны инактивировать активные формы кислорода (АФК) и токсичные продукты перекисного окисления липидов. Не менее важное значение имеют низкомолекулярные соединения, такие как витамины (α -токоферол, аскорбат, ретинол), белки (трансферрин, церулоплазмин и др.), которые инактивируют АФК и образующиеся при их участии вторичные радикалы. Особо выделяется низкомолекулярная небелковая тиолдисульфидная система, представленная легкоокисляющимися глутатионом, цистеином и липоевой кислотой.

При дискоординации процессов образования прооксидантов радикальной и нерадикальной природы и формирования системы АОЗ нарушение редокс-баланса тканей приводит к формированию окислительного стресса (ОС), сопровождающего или являющегося причиной многих видов патологических состояний и заболеваний, которых, по данным современных исследований, насчитывается более двухсот [12]. Теоретически возможны и практически наблюдаются следующие варианты ОС: 1) повышение концентраций прооксидантов на фоне постоянного уровня антиоксидантных факторов; 2) повышение концентраций прооксидантов на фоне снижения генерации антиоксидантных агентов; 3) постоянная концентрация прооксидантов при одновременном снижении уровня антиоксидантов; 4) нарушение компартментализации

при взаимодействии антиоксидантов и прооксидантов.

Представленные выше литературные данные свидетельствуют о том, что современные подходы к диагностике и лечению репродуктивных нарушений, определенные в соответствующих руководствах ВОЗ, нуждаются в разработке дополнительных диагностических и прогностических критериев, позволяющих создавать алгоритмы обследования и лечения с учетом индивидуальных, экологических и популяционных, в том числе этнических, особенностей. Таким дополнением к алгоритмам обследования и лечения пациентов с различными формами нарушений репродуктивной функции, по мнению отечественных и зарубежных авторов, может явиться комплексное исследование системы «ПОЛ – АОЗ» [17–21]. Согласно результатам исследований, полученных Центром репродуктивных исследований (Кливленд, США), роль окислительного стресса должна учитываться при патогенезе таких заболеваний, как синдром поликистоза яичников (СПКЯ), эндометриоз, привычные выкидыши, преэклампсия, пузырный занос, эмбриопатии, преждевременные роды и задержка внутриутробного развития плода [22]. Исследованиями нашего Научного центра 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 infertility у женщин и мужчин [23–26].

По мнению исследователей Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (Москва), оценка уровня генерации свободных радикалов кислорода в эякуляте выступает одним из важных методов, позволяющих дать характеристику фертильности спермы в условиях нормо- и патозооспермии, а также при инфекциях половых органов [27]. Полученные данные нашли подтверждение и дальнейшее развитие в наших исследованиях по изучению содержания продуктов ПОЛ, ферментативных (СОД) и неферментативных (α -токоферол, ретинол) факторов АОЗ при различных видах патозоспермии (олиго-, астено-, тератозооспермии) [28]. Эта проблема становится еще более актуальной в России в связи с растущей частотой бесплодных браков, при этом одной из причин бесплодия в 36–60 % случаев является нарушение репродуктивной функции мужчин.

Весьма важным представляется вопрос о взаимодействии факторов нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции женщин и системы «ПОЛ – АОЗ», которое, по мнению многих исследователей, носит опосредованный характер [7]. Вместе с тем вероятным представляется и прямое взаимодействие гормонов, так или иначе отвечающих за репродуктивный потенциал, с радикальными частицами липидного или иного происхождения. Так, согласно предполагаемому нами сценарию, активация ПОЛ и других свободнорадикальных процессов может сопровождаться использованием фенольных групп тиреоидных гормонов и гидроксильных ароматического кольца А эстрогенов в качестве донаторов атомов водорода в антиоксидантной защите. В этом случае радикалы указанных гормонов могут подвергаться рекомбинации или другим превращениям, что в итоге приведет к нарушению их регуляторных функций, в том числе и воздействия на органы репродуктивной системы. Тем не менее проблема эффективности гормонов в качестве антиоксидантов остается открытой, по крайней мере, вследствие двух причин: 1) концентрация гормонов слишком мала, чтобы существенно влиять на антиоксидантный статус организма, и 2) слишком высокую цену необходимо платить за поддержание редокс-гомеостаза путем использования «высокозатратных» биологически активных молекул. В связи с этим можно полагать, что в некоторых ситуациях гормоны могут использоваться как прямые антиоксиданты, но это касается, вероятно, тех случаев, когда их защитная функция окажется более важной, чем регуляторная.

Значительное количество современных публикаций посвящено исследованию системы «ПОЛ – АОЗ» у пациенток с нейроэндокринными заболеваниями, приводящими к нарушению репродуктивной функции. Одним из таких заболеваний является гипоталамический синдром (ГС), характеризующийся нарушением гормональной функции надпочечников и яичников. Нарушения гормональной регуляции при ГС чаще проявляются гиперпролактинемией, гиперкортизолемией, гиперлептинемией, увеличением соотношения концентраций лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормонов и содержания тестостерона [18, 29, 30].

Особенности процессов ПОЛ и АОЗ у пациенток при наличии ГС рассматриваются в отечественной и зарубежной литературе с различных позиций с учетом возраста, индекса массы тела, характера гормональных нарушений, нарушений овариальной функции. Показано, что ГС пубертатного периода с преобладани-

ем репродуктивных нарушений характеризуется активацией процессов липопероксидации в виде накопления одного из конечных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) на фоне снижения концентрации α -токоферола и компенсаторного накопления ретинола [31]. В работе И.Н. Данусевич [32] приводятся результаты исследования процессов ПОЛ у девушек с ГС пубертатного периода при различных вариантах нарушений овариальной функции – гипофункции яичников, поликистозе яичников (ПКЯ) и дисфункции яичников. Выявлено, что у пациенток с гипофункцией яичников повышается уровень МДА и α -токоферола. У больных с дисфункцией яичников отмечены менее выраженные изменения активности процессов ПОЛ при гиперпролактинемии со снижением концентраций их 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 α -токоферола и прямая – в группе больных с ПКЯ. При этом предполагается, что развитию вторичного ПКЯ способствует снижение защитного действия витамина Е [32].

У женщин репродуктивного возраста с ГС отмечается активация процессов липопероксидации на фоне снижения резервов ферментативного и, отчасти, ферментативного звеньев антиоксидантной системы [33]. 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 интенсификация процессов липопероксидации при снижении уровня общей антиокислительной активности крови за счет дефицита α -токоферола. У пациенток с ГС и гиперкортизолемией активность процессов ПОЛ существенно ниже, чем при нормальных концентрациях кортизола. Принимая во внимание, что гиперкортизолемиа 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 про-

цессов ПОЛ с повышением концентраций конечных продуктов липопероксидации [34, 35].

Одним из нейроэндокринных заболеваний, которое может приводить к нарушению репродуктивной функции, является сахарный диабет типа 1 (СД1). Одна из гипотез, объясняющая патогенетические механизмы аменореи при СД1, состоит в том, что при декомпенсации происходит истощение «энергетической сети» организма в результате калорийного голодания, вызванного массивными потерями глюкозы с мочой, которое препятствует ее утилизации в качестве энергоносителя [36]. Как следствие – потеря массы тела, воспринимаемая организмом как стресс. При хроническом стрессе, возникающем на фоне длительной декомпенсации СД1, наблюдается стойкое повышение тонической секреции ЛГ, что может способствовать развитию поликистозных изменений в яичниках, приводя к хронической ановуляции [37]. В настоящее время в патогенезе СД1 немаловажную роль отводят свободнорадикальному окислению. В работе М.А. Даренской [38] выявлено, что у женщин репродуктивного возраста с СД1 нарушения менструальной функции имеют место при недостатке α -токоферола, восстановленного глутатиона, низкой активности СОД, повышении концентрации окисленного глутатиона и нормальном уровне ретинола. При этом отмечено увеличение диапазона изменений содержания первичных и конечных продуктов липопероксидации.

Значительное место в нарушениях репродуктивной функции у женщин занимает эндометриоз, патогенез которого связан с развитием ОС, причем согласно гипотезе американского исследователя А.А. Murphy [39], усиление роста гетеротопического эндометрия при этой патологии обусловлено увеличением интенсивности пероксидации липидов в перитонеальной жидкости и индуцированными тем самым повышением количества лейкоцитов, макрофагальной активацией и секрецией моноцито-макрофагальных дериватов цитокинов. С одной из ключевых ролей ОС в развитии эндометриоза согласны А. Augoulea et al. [40], которые считают, что введение в схему лечения антиоксидантов, иммуномодуляторов и селективных модуляторов прогестероновых рецепторов с антиоксидантным эффектом может быть успешно использовано для лечения эндометриоза. В исследовании, проведенном в нашем Центре на большой группе больных с эндометриозом (155 человек), также было установлено, что при этом заболевании повышается интенсивность пероксидации липидов с истощением факторов анти-

оксидантной защиты, что требует применения в схеме лечения комплекса редокс-витаминов (α -токоферол, аскорбат) и глутоксима [41].

Показательные данные получены А.В. Лабыгиной [42] при исследовании женщин с различными формами эндокринного бесплодия. Так, было установлено, что как у женщин с гиперпролактинемией, так и у пациенток с СПКЯ повышается содержание субстратов ПОЛ, диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов. У женщин с надпочечниковой гиперандрогенией увеличивается 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. Нами 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 α -токоферола, ретинола. У бесплодных женщин с СПКЯ, надпочечниковой гиперандрогенией, гиперпролактинемией, кроме того, отмечается и снижение уровня аскорбата [43].

Значительный интерес представляют исследования Л.И. Колесниковой [44] особенностей системы «ПОЛ – АОЗ» у женщин в динамике неосложненной беременности и беременности, осложненной угрозой прерывания. Показано, что у 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 уменьшается с последующим повышением к родам. В группе женщин, у которых произошли преждевременные роды, содержание α -токоферола снижено, а концентрации гидроперекисей липидов и МДА резко возрастают, особенно в третьем триместре. При неосложненной беременности уровень 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 имеет ту же тенденцию, что и в крови, к родам оно увеличивается в 4 раза по сравнению с первым триместром. Содержание глутатиона в плаценте в период от 12 до 40 недели беременности повышается более чем наполовину, а в амниотической жид-

кости концентрация антиоксиданта возрастает в 2 раза [44].

Установленные взаимосвязи между гиперактивацией процессов ПОЛ и структурно-функциональными нарушениями в системе «мать – внезародышевые органы – плод», а также основанный на этой взаимосвязи протективный эффект антиоксидантов открывают новые перспективы в области профилактики и лечения осложнений беременности и предупреждения патологии плода и новорожденного [23].

В патогенезе возникновения гормонозависимых заболеваний органов репродуктивной системы, к которым относятся дисгормональные заболевания молочных желез, сопровождающиеся увеличением уровня эстрогенов, пролактина и дефицитом прогестерона, особая роль принадлежит также неспецифическим биохимическим процессам липопероксидации. Согласно исследованиям Е.В. Гальченко, Л.А. Гребенкиной [45, 46], у женщин с дисфункцией яичников и диффузной дисгормональной мастопатией выявлено накопление первичных и промежуточных продуктов липопероксидации на фоне снижения уровней ретинола, активности СОД и дисбаланса в системе глутатиона, что сопровождается компенсаторным повышением общей антиоксидантной активности сыворотки крови. Выявленные изменения в системе «ПОЛ – АОЗ» могут указывать на формирование такого патологического состояния, как окислительный стресс. Это не противоречит исследованиям З.А. Абу-суевой и др. [47], которые показали увеличение концентрации МДА в плазме крови женщин при заболеваниях молочной железы. Высокий уровень МДА является признаком клеточных повреждений и развития пролиферативных процессов в молочных железах. На основании проведенных исследований авторы полагают, что высокая концентрация МДА свидетельствует об интенсивности ПОЛ у женщин, страдающих диффузной мастопатией, которые представляют группу высокого онкологического риска по заболеванию молочных желез.

В условиях многонациональных регионов Российской Федерации изучение этнических особенностей течения процессов «ПОЛ – АОЗ» приобретает особую актуальность в плане установления патогенеза различных заболеваний, в том числе репродуктивных нарушений. Анализ проведенных в нашем Научном центре комплексных клинико-лабораторных исследований позволил выявить определенные метаболические особенности течения ряда репродуктивных нарушений у представительниц бурятской популяции в сравнении с русскими [48, 49]. Так,

при угрозе прерывания беременности у буряток установлена более высокая концентрация железа, что ассоциируется с увеличенной генерацией промежуточных и конечных продуктов ПОЛ. Кроме того, получены данные относительно состояния системы «ПОЛ – АОЗ» в динамике беременности высокой степени риска (1–3 триместры беременности) у женщин различных этнических групп: у пациенток бурятской популяции активация процессов ПОЛ сопровождается возрастанием общей антиоксидантной активности сыворотки крови, в отличие от пациенток русской национальности, у которых на фоне повышенного уровня продуктов ПОЛ происходит незначительное снижение содержания различных компонентов АОЗ.

Согласно последним исследованиям Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (г. Иркутск) установлено, что у бесплодных пациенток с гиперпролактинемией в русской и бурятской популяциях, проживающих на территории Бурятии, происходит увеличение содержания конечных ТБК-реактивных продуктов в сочетании с недостаточностью АОЗ. При этом у буряток отмечается снижение общей антиоксидантной защиты, активности супероксиддисмутазы, уровня α -токоферола в отличие от пациенток русской популяции, у которых отмечается дисбаланс в системе глутатиона [50].

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы, а также наш собственный опыт в исследовании системы «ПОЛ – АОЗ», со всей очевидностью свидетельствуют, что окислительный стресс сопровождает и/или является одним из ключевых патогенетических звеньев в развитии многих видов репродуктивной патологии. Это приводит к твердому убеждению о необходимости исследования активности 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кулаков В.И., Лопатина Т.В. Репродуктивное здоровье населения России // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Ред. В.И. Кулаков. М., 2006. 10–19.
- Kulakov V.I., Lopatina T.V. Reproductive health of the population of Russia // Infertile marriages.

Current approaches to diagnosis and treatment / Ed. V.I. Kulakov. M., 2006. 10–19.

2. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В. и др. Нарушение репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала в современных условиях Восточной Сибири // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2007. (2). 41–44.

Kolesnikova L.I., Suturina L.V., Labygina A.V. et al. Violations of reproductive health and reproductive capacity in the present conditions in Eastern Siberia // Byul. VSNC SO RAMN. 2007. (2). 41–44.

3. Филиппов О.С. Бесплодный брак в Западной Сибири: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.

Filippov O.S. Infertile marriage in Western Siberia: abstract of thesis ... doctor of medical sciences. M., 1999.

4. Адамян Л.В., Калинина Е.А., Колотовкина А.В. и др. Клинико-эмбриологические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2010. 16. (5). 47–51.

Adamyan L.V., Kalinina E.A., Kolotovkina A.V. et al. Clinical and embryological aspects of endometriosis-associated infertility (literature review) // Problemy reproduksii. 2010. 16. (5). 47–51.

5. Бесплодный брак / Ред. В.И. Кулаков. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 616 с.

Infertile marriage / Ed. V.I. Kulakov. M.: GEOTAR-Media, 2005. 616 p.

6. Кузьменко Е.Т. Клинико-эпидемиологические аспекты женского бесплодия (на примере Иркутской области): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2008.

Kuzmenko E.T. Clinical and epidemiological aspects of female infertility (by the example of the Irkutsk region): abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 2008.

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

Zenkov N.K., Lankin V.Z., Menshchikova E.B. Oxidative stress: Biochemical and pathophysiological aspects. M.: MAIK «Nauka/Interperiodica», 2001. 343 p.

8. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестн. РАМН. 2001. (6). 45–52.

Velichkovsky B.T. Free radical oxidation as a link of early and prolonged adaptation to environmental factors // Byul. RAMN. 2001. (6). 45–52.

9. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. 1998. (7). 43–51.

Vladimirov Yu.A. Free radicals and antioxidants // Byul. RAMN. 1998. (7). 43–51.

10. Крыжановский Г.Н. Дисрегуляторная патология. М.: Медицина, 2002. 630 с.

Kryzhanovsky G.N. Dysregulation pathology. M.: Meditsina, 2002. 630 p.

11. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма // Патологич. физиол. экперим. терапия. 2007. (3). 2–18.

Sazontova T.G., Archipenko Y.V. Value of the balance of prooxidants and antioxidants – equivalent participants of metabolism // Patologich. fiziol. eksperim. terapiya. 2007. (3). 2–18.

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

Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. et al. Oxidative stress: pathological conditions and diseases. Novosibirsk: ARTA, 2008. 284 p.

13. Колесников С.И., Колесникова Л.И., Долгих В.В. и др. Функциональная активность мозга и процессы перекисного окисления липидов у детей при формировании психосоматических расстройств. Новосибирск: Наука, 2008. 200 с.

Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V. et al. Brain functional activity and lipids peroxidation processes in children at psychosomatic pathology formation. Novosibirsk: Nauka, 2008. 200 p.

14. Осипова Е.В., Колесникова Л.И., Малышев В.В. Биоэлементы и межполушарная асимметрия при заболеваниях нервной системы у детей. Новосибирск: Наука, 2006. 188 с.

Osipova E.V., Kolesnikova L.I., Malyshev V.V. Bioelements and hemispheric asymmetry at diseases of the nervous system in children. Novosibirsk: Nauka, 2006. 188 p.

15. Ruder E.H., Hartman T.J., Goldman M.B. Impact of oxidative stress on female fertility // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2009. 21. (3). 219–222.

16. Зенков Н.К., Кандалинцева Н.В., Ланкин В.З. и др. Фенольные антиоксиданты. Новосибирск, 2003. 328 с.

Zenkov N.K., Kandalintseva N.V., Lankin V.Z. et al. Phenolic antioxidants. Novosibirsk, 2003. 328 p.

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

Kolesnikova L.I., Osipova E.V., Grebenkina L.A. Oxidative stress in the reproductive endocrine genesis disorders of women. Novosibirsk: Nauka, 2011. 137 p.

18. Сутурина Л.В., Колесникова Л.И. Основные патогенетические механизмы и методы кор-

рекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическим синдромом. Новосибирск: Наука, 2001. 134 с.

Suturina L.V., Kolesnikova L.I. The main pathogenetic mechanisms and methods of correction of reproductive disorders in patients with hypothalamic syndrome. Novosibirsk: Nauka, 2001. 134 p.

19. *Agarwal A., Alamaneni S.* Oxidants and antioxidants in human fertility // Middle East. Fertility J. 2004. 9. 187–197.

20. 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.

Kolesnikova L.I., Zagarskih E., Kolesnikov S.I. et al. Medico-social aspects of the formation of violations of reproductive capacity among adolescent boys, living in industrial centers. Novosibirsk: Nauka, 2010. 100 p.

21. *Makker K., Agarwal A., Sharma R.* Oxidative stress and male infertility // Indian J. Med. Res. 2009. 129. (4). 357–367.

22. *Agarwal A., Gupta S., Sekhon L. et al.* Redox considerations in reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications // Antioxid. Redox Signal. 2008. 10. (8). 1375–1403.

23. Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Ильин В.П. Метаболизм и гемодинамика у беременных с артериальной гипертензией. Новосибирск: Наука, 2000. 260 с.

Protopopova N.V., Kolesnikova L.I., Il'in V.P. Metabolism and hemodynamics in pregnant women with hypertension. Novosibirsk: Nauka, 2000. 260 p.

24. Протопопова Н.В., Кравчук Н.В., Колесникова Л.И. Патогенетические механизмы задержки внутриутробного развития плода. Новосибирск: Наука, 2002. 196 с.

Protopopova N.V., Kravchuk N.V., Kolesnikova L.I. Pathogenetic mechanisms of intrauterine growth retardation. Novosibirsk: Nauka, 2002. 196 p.

25. Скляр Н.В. Основные закономерности нарушений метаболизма эстрогенов, процессов перекисидации липидов и антиоксидантной защиты у женщин с миомой матки и бесплодием: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2008.

Sklyar N.V. Main mechanisms of estrogen metabolism disorders, lipid peroxidation processes, and antioxidant system in women with uterine myoma and infertility: abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 2008.

26. Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И., Протопопова Н.В. и др. Закономерности развития адап-

тивных и дизадаптивных реакций системы нейроэндокринной регуляции организма в динамике беременности у женщин с различной степенью риска развития перинатальной патологии // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2009. 39–40. (4–5). 203–205.

Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I., Protopopova N.V. et al. Patterns of adaptive and dysadaptive reactions of the neuroendocrine regulation of the organism in the course of pregnancy in women with varying degrees of risk of perinatal pathology // Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka. 2009. 39–40. (4–5). 203–205.

27. Тер-Аванесов Г.В. Коррекция репродуктивной функции мужчин при эндокринных нарушениях. Практическое руководство. М., 2002. 63 с.

Ter-Avanesov G.V. Correction of reproductive function of men with endocrine disorders. Practical guide. M., 2002. 63 p.

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

Safronenko A.V. Main changes of elemental and hormonal-metabolic status in men with pathospermia: abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 2008.

29. Артымук Н.Е. Лептин и репродуктивная система женщин с гипоталамическим синдромом // Акушерство и гинекология. 2003. (4). 36–39.

Artymuk N.E. Leptin and reproductive system in women with hypothalamic syndrome // Akusherstvo i ginekologiya. 2003. (4). 36–39.

30. *Arroyo A., Laughlin G.A., Morales A.J. et al.* Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome – influence of adiposity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. 82. (11). 3728–3733.

31. Сухинина К.В. Особенности компонентного состава тела и состояния гормонально-метаболических систем при различных вариантах течения гипоталамического синдрома пубертатного периода у девушек: автореф. дис. ...канд. биол. наук. Иркутск, 2007.

Sukhinina K.V. Features of the body component composition and endocrine-metabolic status of systems for different variants of the hypothalamic syndrome course of puberty in girls: abstract of thesis ... candidate of biological sciences. Irkutsk, 2007.

32. Данусевич И.Н. Нарушение овариальной функции у девушек с гипоталамическим синдромом (вопросы патогенеза и диагностики): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2000.

Danusevich I.N. Violation of ovarian function in women with hypothalamic syndrome (problems

of pathogenesis and diagnosis): abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 2000.

33. Даржаев З.Ю. Вторичный поликистоз яичников при нейроэндокринной форме гипоталамического синдрома (вопросы патогенеза и диагностики): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2000.

Darzhayev Z.Yu. Secondary polycystic ovaries in the form of neuroendocrine hypothalamic syndrome (problems of pathogenesis and diagnosis): abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 2000.

34. Сутурина Л.В. Гипоталамический синдром: основные звенья патогенеза, диагностика, патогенетическая терапия и прогноз: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Иркутск, 2002.

Suturina L.V. Hypothalamic syndrome: basic pathogenesis, diagnosis, pathogenetic therapy and prognosis: abstract of thesis ... doctor of medical sciences. Irkutsk, 2002.

35. 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.

Kurashova N.A. Changes in neurohormonal regulation and free radical oxidation of lipids in women with hypothalamic syndrome in different age periods: abstract of thesis ... candidate of biological sciences. Irkutsk, 2005.

36. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг, 2003. 391 с.

Dedov I.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A. et al. Diabetes mellitus in children and adolescents. A guide for doctors. M.: Universum Publishing, 2003. 391 p.

37. Jovanovic-Peterson L. Hormone replacement therapy and diabetes // Clin. Diabet. 1996. 142. 146–151.

38. 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.

Darenskaya M.A. Regularities of LPO – AOP and hormonal regulation in different periods of formation of the reproductive system in patients with type 1 diabetes mellitus: abstract of thesis ... candidate of biological sciences. Irkutsk, 2005.

39. Murphy A.A. Clinical aspects of endometriosis // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002. 955. 1–10.

40. Augoulea A., Mastorakos G., Lambrinoudaki I. et al. The role of the oxidative stress in the en-

dometriosis-related infertility // Gynecol. Endocrinol. 2009. 25. (2). 75–81.

41. Ермолова Е.В. Диагностическая значимость гормонально-метаболических нарушений при бесплодии, ассоциированном с генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2006.

Ermolova E.V. Diagnostic value of hormonal and metabolic abnormalities in infertility associated with endometriosis: abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 2006.

42. Лабыгина А.В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Иркутск, 2010.

Labygina A.V. The main clinical and pathogenetic variants of female endocrine sterility: abstract of thesis ... doctor of medical sciences. Irkutsk, 2010.

43. Корнакова Н.В. Функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин с эндокринным бесплодием: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2008.

Kornakova N.V. Functional status of the «lipid peroxidation – antioxidant protection» for women with endocrine sterility: abstract of thesis ... candidate of biological sciences. Irkutsk, 2008.

44. Колесникова Л.И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск, 1993.

Kolesnikova L.I. Role of lipid peroxidation in the pathogenesis of pregnancy complications: abstract of thesis ... doctor of medical sciences. Irkutsk, 1993.

45. Гальченко Е.В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии женщин с овариальной дисфункцией и дисгормональной мастопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2007.

Galchenko E.V. The use of antioxidants in the treatment of women with ovarian dysfunction and dyshormonal mastopathy: abstract of thesis ... candidate of medical sciences. Irkutsk, 2007.

46. Гребенкина Л.А. Закономерности формирования окислительного стресса у женщин с диффузной мастопатией в динамике менструального цикла: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Иркутск, 2007.

Greibenkina L.A. Regularities in the formation of oxidative stress in women with diffuse mastopathy in the dynamics of the menstrual cycle: abstract of thesis ... candidate of biological sciences. Irkutsk, 2007.

47. Абусуева З.А., Коробейников А.П., Стрижова Н.В. и др. Интенсивность перекисного окисления липидов при заболеваниях молочной железы и их состояние при проведении замести-

тельной гормональной терапии // Акушерство и гинекология. 2006. (1). 48–50.

Abusueva Z.A., Korobeinikov A.P., Strizhova N.V. *et al.* Lipid peroxidation intensity at breast diseases and its status during hormone replacement therapy // Akusherstvo i ginekologiya. 2006. (1). 48–50.

48. Даренская М.А., Старостенко О.В. Этнические особенности пероксидации липидов и антиоксидантной защиты у беременных при наличии угрозы прерывания беременности // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2007. (1). 141–142.

Darenskaya M.A., Starostenko O.V. Ethnic peculiarities of lipid peroxidation and antioxidative defense in pregnant women in the presence of threatened abortion // Byul. VSNC SO RAMN. 2007. (1). 141–142.

49. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А. и др. Изучение состояния процесса

липопероксидации у женщин различных этнических групп с угрозой прерывания беременности // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2010. (6). 31–33.

Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A. *et al.* The study of the status of lipid peroxidation in women of different ethnic groups with the threat of termination of pregnancy // Byul. VSNC SO RAMN. 2010. (6). 31–33.

50. 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. 105–106.

Labygina A.V., Kolesnikova L.I., Suturina L.V. *et al.* Some clinical and metabolic characteristics of infertility in Russian and Buryat women // V International Congress on Reproductive Medicine. M., 2010. 105–106.

OXIDATIVE STRESS AS NONSPECIFIC PATHOGENETIC LINK OF REPRODUCTIVE DISORDERS (SYSTEMATIC REVIEW)

Lyubov Il'inichna KOLESNIKOVA, Lyudmila Anatolevna GREBENKINA,
Marina Aleksandrovna DARENSKAYA, Boris Yakovlevich VLASOV

Scientific Centre for Problems of Family Health and Human Reproduction SB RAMS
664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16

The analysis of national and foreign literature for the last few years as well as the results obtained by the Scientific Centre for Problems of Family Health and Human Reproduction SB RAMS clearly indicate that oxidative stress accompanies and / or is a key pathogenetic link in the development of many types of reproductive disorders. On the basis of this fact it seems appropriate that further researches of the roles of the “lipid peroxidation – antioxidant protection” system are essential. Moreover, there is a good reason for antioxidants complex administration with regard to the oxidative imbalance nature.

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

Kolesnikova L.I. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAMS, director,
e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Grebenkina L.A. – candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory for reproduction
physiology, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Darenskaya M.A. – candidate of biological sciences, senior researcher of the laboratory for reproduction
physiology, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Vlasov B.Ya. – doctor of medical sciences, professor, senior researcher of the laboratory for reproduction
physiology, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru