

УДК 618.173-037:577.115.4

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ****Н.А. Подгорнова, Г.О. Гречканёв,**

ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития»

*Гречканёв Геннадий Олегович – e-mail: grechkanev@nm.ru*

У 80 женщин в периоде перименопаузы исследовали показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты (АОСЗ). Первичное обследование показало, что они отличались от нормальных у 57% пациенток. Ретроспективный анализ показателей ПОЛ-АОСЗ, проведенный после контрольного исследования, позволил сделать вывод о повышенном риске развития климактерического синдрома и более тяжёлом его течении у больных, имеющих признаки оксидативного стресса в перименопаузе. Выявленная зависимость позволяет расценивать показатели ПОЛ-АОСЗ как важный прогностический критерий развития симптомов данного заболевания, что требует назначения терапии препаратами с антиоксидантной активностью.

**Ключевые слова:** климактерический синдром, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты.

In this research the results of examination of 80 premenopausal females are represented. The level of patient's endogenous lipid peroxidation and antioxidant protection system were checked. Primary defect of this systems was seen in 57% of the patients. The dates were analyzed retrospectively, after control testing, what gave us the possibility to be sure, that patients with oxidation stress in premenopause will have severe climacterium. We consider this dependence to be the prognostic criteria for future climax-problem. This permit us to start the pathogenic therapy earlier, adding the drugs - moderators of endogenous antioxidants.

**Key words:** climacterium, lipid peroxidation, antioxidant protection system.

**Актуальность**

Климактерический синдром (КС) развивается у 48–60% женщин, характеризуется нейропсихическими, вазомоторными нарушениями, приводящими к снижению качества жизни. Диагностика и терапия климактерических расстройств, несмотря на определённые успехи, остаётся актуальной проблемой гинекологии [1–5]. Согласно современным представлениям, в формировании многих патологических процессов большое значение имеет дисбаланс в системе перекисное

окисление липидов (ПОЛ) – антиоксидантная система защиты (АОСЗ). В физиологических условиях регулируемое эндогенное ПОЛ является необходимым механизмом обновления фосфолипидов мембранных структур. Однако при патологических процессах резкое возрастание уровня пероксидных радикалов выступает в качестве повреждающего фактора, нарушая структуру и функцию клеточных мембран. Процессы старения организма также связывают с нарастанием молекулярных повреждений, вызванных свободными радикалами и

ослаблением защитных механизмов, которое, возможно, обусловлено на генетическом уровне [5].

**Целью настоящего исследования** явилось изучение возможности прогнозирования климактерического синдрома у женщин на основе изучения перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты.

#### Материал и методы исследования

В работе представлены результаты обследования 80 женщин в возрасте 49–55 ( $M=52,2\pm1,3$ ) лет, обратившихся за консультативной помощью в связи с нарушением ритма менструаций.

Пациентки проходили клинико-лабораторное обследование, включающее изучение показателей ПОЛ-АОСЗ. Данное обследование проводили дважды – при первичном обследовании и с интервалом в 6 месяцев.

Для предварительной оценки интенсивности ПОЛ использовали метод индуцированной хемилюминесценции сыворотки крови на биохемилюминометре (БХЛ-06) по показателям  $I_{\max}$  в  $mv/сек.$ ,  $S$  в  $mv/сек.$ ,  $tg2\alpha$ .

Содержание первичных молекулярных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) – определяли метанол-гексановой липидной фракцией (5:1) при длине волны поглощения 233 нм, триеновых конъюгатов (ТК) – в той же фракции при длине волны 275 нм. Полученные результаты представлены в единицах оптической плотности на мг общих липидов (ОЛ). Количество конечных продуктов ПОЛ – оснований Шиффа (ОШ) – анализировали с помощью флуориметра при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны эмиссии 420 нм. Полученные результаты представлены в относительных единицах на мг ОЛ.

Активность антиоксидантных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в крови определяли на спектрофотометре (СФ-26).

#### Результаты исследования

Как следует из полученных данных, показатели свободно-радикального окисления  $I_{\max}$  и  $S$ , измеренные методом индуцированной хемилюминесценции, исходно отличались от нормальных у 57% пациенток (таблица 1). В зависимости от результатов исследования были сформированы группы наблюдения – в 1-ю вошли 34 женщины с неизменёнными показателями ПОЛ-АОСЗ, во 2-ю – 46, имеющих отклонения в данных параметрах.

Так, показатель  $I_{\max}$ , отражающий активность ПОЛ, был равен  $2,75\pm0,11 mv/сек.$ , что на 44,7% больше, чем в 1-й группе (в норме изменения показателя колеблются в пределах  $1,5–2,0 mv/сек.$ ). Показатель  $S$ , соответственно, составил  $17,36\pm0,1 mv/сек.$ , что больше на 42,8% (норма  $12,5–15,5 mv/сек.$ ). Показатель  $tg2\alpha$  находился в среднем на уровне  $0,69\pm0,03$  (при норме  $0,28–0,55$ ), т. е. был на 32,7% выше, чем в 1-й группе. Количественный анализ молекулярных продуктов перекисного окисления липидов показал, что во 2-й группе все они превышают показатели 1-группы (ДК на 25%, ТК на 24%, ОШ на 44,5%). Активность каталазы оказалась на

уровне  $494,4\pm9,2$  Ед./г Нв в мин., СОД,  $612,0\pm3,3$  Ед./г Нв в мин., что достоверно ниже показателей 1-й группы.

#### ТАБЛИЦА 1.

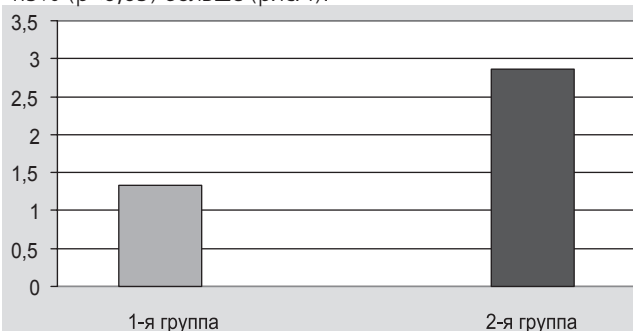
**Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты у женщин в перименопаузе (при первичном обследовании)**

| Показатель               | 1-я группа (n=34)   | 2-я группа (n=46) | Нормативные значения |
|--------------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| $I_{\max}$ , mv/сек.     | $1,9\pm0,8^{**}$    | $2,75\pm0,11^*$   | 1,5 - 2,0            |
| $S$ , mv/сек.            | $12,16\pm0,05^{**}$ | $17,36\pm0,1^*$   | 12,5 - 15,5          |
| $tg2\alpha$              | $0,52\pm0,07^{**}$  | $0,69\pm0,03^*$   | 0,28 - 0,55          |
| ДК, ед.опт.плотн./мг ОЛ  | $0,20\pm0,06^{**}$  | $0,25\pm0,05^*$   | $\leq 0,21$          |
| ТК, ед.опт.плотн./мг ОЛ  | $0,025\pm0,05^{**}$ | $0,031\pm0,07^*$  | $\leq 0,03$          |
| ОШ, отн.ед./мг ОЛ        | $13,0\pm0,22^{**}$  | $18,78\pm0,19^*$  | $\leq 14,8$          |
| Каталаза, Ед./г Нв в мин | $559,0\pm11,0^{**}$ | $494,4\pm9,2^*$   | $576,3\pm11,1$       |
| СОД, Ед./г Нв в мин.     | $633,4\pm5,7^{**}$  | $604,0\pm3,3^*$   | $658,3\pm7,7$        |

\* – достоверность различий ( $p<0,05$ ) показателя по отношению к норме; \*\* – достоверность различий ( $p<0,05$ ) показателя 1-й группы по отношению к показателю 2-й группы.

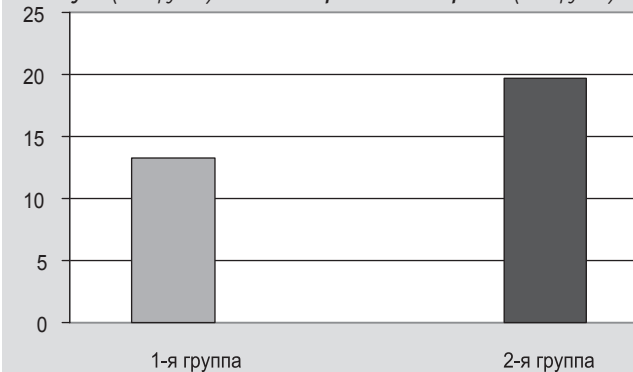
Повторное исследование через 6 месяцев показало, что в 1-й группе индекс Куппермана составил  $9,8\pm0,6$  баллов ( $p<0,05$ ), что соответствует неосложнённому течению постменопаузы. Во 2-й группе ( $n=46$ ) данный показатель был достоверно выше ( $p<0,05$ ) и достиг  $29,5\pm0,8$  баллов, что является верхней границей значений, соответствующих средней степени тяжести климактерического синдрома.

Выяснилось, что  $I_{\max}$  в первой группе был равен  $1,33\pm0,8 mv/сек.$ , во второй –  $2,86\pm0,19 mv/сек.$ , что достоверно на 115% ( $p<0,05$ ) больше (рис. 1).



**РИС. 1.**

**Показатель  $I_{\max}$  (mv/сек.) у женщин с неосложнённым течением постменопаузы (1-я группа) и климактерическим синдромом (2-я группа).**



**РИС. 2.**

**Показатель  $S$  (mv/сек.) у женщин с неосложнённым течением постменопаузы (1-я группа) и климактерическим синдромом (2-я группа).**

Параметр S (рис. 2) составил во 2-й группе  $13,02 \pm 0,07$  mv/сек., что выше на 50,9% показателя 1-й группы ( $p < 0,05$ ). Показатель tg  $2\alpha$  оказался во 2-й группе выше на 50% ( $p < 0,05$ ).

#### ТАБЛИЦА 2.

**Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у женщин с неосложнённым течением постменопаузы (1-я группа) и климактерическим синдромом (2-я группа)**

| Показатель                 | 1-я группа<br>(n=34)   | 2-я группа<br>(n=46) | Нормативные<br>значения |
|----------------------------|------------------------|----------------------|-------------------------|
| I <sub>max</sub> , mv/сек. | $1,33 \pm 0,8^{**}$    | $2,86 \pm 0,19^*$    | 1,5 - 2,0               |
| S, mv/сек.                 | $13,02 \pm 0,07^{**}$  | $19,66 \pm 0,11^*$   | 12,5 - 15,5             |
| tg $2\alpha$               | $0,52 \pm 0,07^{**}$   | $0,78 \pm 0,05^*$    | 0,28 - 0,55             |
| ДК, ед.опт.плотн./мг ОЛ    | $0,22 \pm 0,02^{**}$   | $0,37 \pm 0,02^*$    | $\leq 0,21$             |
| ТК, ед.опт.плотн./мг ОЛ    | $0,027 \pm 0,002^{**}$ | $0,049 \pm 0,007^*$  | $\leq 0,03$             |
| ОШ, отн.ед./мг ОЛ          | $15,3 \pm 0,12^{**}$   | $29,2 \pm 0,15^*$    | $\leq 14,8$             |
| Каталаза, Ед./г Нв в мин.  | $536,5 \pm 9,0^{**}$   | $467,5 \pm 10,1^*$   | $576,3 \pm 11,1$        |
| СОД, Ед./г Нв в мин.       | $631,1 \pm 3,3^{**}$   | $599,1 \pm 2,2^*$    | $658,3 \pm 7,7$         |

\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя по отношению к норме; \*\* – достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателя 1-й группы по отношению к показателю 2-й группы.

ДК в 1-й группе составили  $0,22 \pm 0,02$  ед. опт. плотн./мг ОЛ, ТК  $0,027 \pm 0,002$  ед. опт. плотн./мг ОЛ, ОШ  $15,3 \pm 0,12$  отн. ед./мг ОЛ. Во 2-й группе данные показатели были достоверно больше как по отношению к 1-й группе (соответственно на 68%, 81% и 93%), так и по отношению к исходным данным (таблица 2).

Активность каталазы в 1-й группе (таблица 2) оказалась на уровне  $536,5 \pm 9,0$  Ед/г Нв в мин., во второй  $467,5 \pm 10,1$  Ед/г Нв в мин., т. е. на 12,8% меньше ( $p < 0,05$ ), СОД, соответственно,  $631,1 \pm 3,3$  Ед/г Нв в мин. и  $599,1 \pm 2,2$  Ед/г Нв в мин., т. е. на 5% меньше ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, гомеостаз пациенток с КС характеризуется избыточной активностью липопероксидации при сниженном потенциале антиоксидантной системы защиты, что согласуется с данными литературы [5, 6].

Анализ показателей ПОЛ-АОСЗ позволил сделать вывод о том, что именно женщины, имевшие при первичном обследовании в перименопаузе отклонения в исследуемых показателях, впоследствии страдали КС, что сопровождалось нарастанием признаков оксидативного стресса. Женщины с нормальным уровнем данных параметров и в дальнейшем сохранили эту тенденцию и демонстрировали минимальные проявления КС.

#### Закключение

Наличие признаков оксидативного стресса в перименопаузе свидетельствует о повышенном риске развития КС, что требует своевременного назначения терапии препаратами с антиоксидантной активностью.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Климактерический синдром. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА. 2000. С. 603–650.
2. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. М. 2001. 685 с.
3. Практическая гинекология. /Под ред. В.И.Кулакова, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ. 2002. 720 с.
4. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ. 2004. С. 471–508.
5. Суншева А.А., Стрижова Н.В., Носиков В.В. и др. Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиокислительной защиты, с климактерическим синдромом и прогнозом развития. //Акушерство и гинекология. М. 2008. № 2. С. 33–36.
6. Абусуева З.А., Коробейников А.П., Стрижова Н.В. и др. Интенсивность перекисного окисления липидов при заболеваниях молочной железы и их состояние при проведении заместительной гормональной терапии. //Акуш. и гинеколог. 2006. № 1. С. 48–50.