

2. Гуркин Ю. А. Детская и подростковая гинекология. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 698 с.
3. Гуркин Ю. А. Лечение вульвовагинитов у девочек // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7. № 2. – С. 92–98.
4. Коколина В. Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста: Руководство для врачей. 4-е изд., перераб., доп. – М.: Медпрактика, 2005. – 340 с.
5. Миннигулова Г. М. Медико-социальные аспекты возникновения синехий вульвы у девочек 2-го нейтрального периода: Автор. дис... канд. мед. наук. – Самара, 2009. – 26 с.
6. Руководство по гинекологии детей и подростков / Под ред. В. И. Кулакова, Е. А. Богдановой. – М.: Трида-Х, 2005. – 336 с.
7. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями

полового развития / Под редакцией Е. В. Уваровой. – М.: «Трида-Х», 2008. – 180 с.

8. Уварова Е. В. Детская и подростковая гинекология: Практическое руководство. – М.: Литтерра, 2009. – 392 с.
9. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы) / Под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 234 с.
10. Юровская В. П. и соавт. Возрастные особенности половых органов девочек: Методические рекомендации для ординаторов и студентов. – Ростова-на-Дону: изд. РГМУ, 2009. – 16 с.
11. Andru B. Onderdonc, Kimberly U. Visseman normal vaginal microflora. Brigit women hospital. Harvard medicine school. – Boston: Massachusetts, 1998. – 20 p.

Поступила 08.01.2013

Е. Н. ЧЕРНЫШЕВА, Т. Н. ПАНОВА, М. Г. ДОНСКАЯ

ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ СТАРЕНИЕ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

*Кафедра госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики
ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России,
Россия, 414004, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.
Тел. (8512) 735554. E-mail: lena.chernysheva@inbox.ru*

У 270 пациентов с метаболическим синдромом в возрастном диапазоне от 30 до 60 лет (из них 162 мужчины и 108 женщин) изучали перекисное окисление липидов и процессы старения. Исследовали: содержание гидроперекисей липидов, общее содержание перекисей, инсулина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа; биологический возраст и коэффициент скорости старения. У пациентов с метаболическим синдромом имеет место интенсификация процессов перекисного окисления липидов, которое приводит к развитию преждевременного старения: биологический возраст опережает календарный на 6,3 года, и коэффициент скорости старения составляет 1,32. Установлены сильные положительные корреляционные связи между содержанием гидроперекисей липидов сыворотки и биологическим возрастом, коэффициентом скорости старения, индексом массы тела ($r+0,69$, $p<0,05$), ($0,65$, $p<0,05$), ($r+0,77$, $p<0,05$).

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, преждевременное старение, метаболический синдром.

E. N. CHERNYSHEVA, T. N. PANOVA, M. G. DONSKAYA

THE PROCESS OF LIPID PEROXIDATION AND SENILISM DUE METABOLIC SYNDROME

*The hospital therapy's department with a course of functional diagnostics the Astrakhan state medical academy,
Russia, 414004, Astrakhan, street Bakinskaya, 121.
Tel. (8512) 735554. E-mail: lena.chernysheva@inbox.ru*

Lipid peroxidation and the processes of aging were studied in 270 patients with metabolic syndrome at the age of 30 till 60 (162 men and 108 women). The content of lipid hydroperoxide, peroxide general content, insulin in blood serum with the method of enzyme-linked immunoassay, biologic age and the coefficient rate of aging were studied. It was identified the processes of lipid peroxidation intensification in patients with metabolic syndrome. It causes the senilism – biologic age have a lead of 6,3 years and coefficient rate of aging is 1,32. Intense correlation relationships between the content of lipid hydroperoxide in serum and biologic age, the coefficient rate of aging, body mass index was established ($r+0,69$, $p<0,05$), ($0,65$, $p<0,05$), ($r+0,77$, $p<0,05$).

Key words: lipid hydroperoxide, senilism, metabolic syndrome.

Введение

Старение — сложный биологический процесс, отражающий одну из сторон развития живого организма, развитие его во времени; процесс внутренне противоречивый, объединяющий как регрессивные, так и прогрессивные (формирование новых приспособительных механизмов) тенденции. Изучение данного вопроса

является одной из актуальных проблем современной медицины, поскольку намечена стойкая тенденция глобального старения населения на планете. Старые люди существенно чаще и дольше болеют, постарение сопровождается значительным ростом затрат на лечение болезней старости. В связи с этим возник повышенный интерес к проблеме старения [5].

Старение может быть физиологическим и преждевременным. При преждевременном старении возникает раннее снижение приспособительных механизмов всех физиологических систем организма, происходит существенное снижение физической и умственной активности. Преждевременное старение способствует раннему развитию возрастной патологии – ИБС, артериальной гипертензии, онкологических заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, а возникновение болезней ускоряет темп старения человека [2].

Для диагностики преждевременного старения используют определение биологического возраста (БВ). БВ – это соответствие индивидуального морфофункционального уровня некой среднестатистической норме данной популяции, отражающее неравномерность развития, зрелости и старения различных физиологических систем и темп возрастных изменений адаптации возможностей организма. Старение развивается преждевременно, если БВ опережает календарный [4].

Метаболический синдром (МС) – состояние, сочетающее в себе множество факторов, которые могут приводить к развитию преждевременного старения: абдоминально-висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия и т. д. По данным ВОЗ, МС является пандемией XXI века [14]. Основным патогенетическим звеном МС является инсулинорезистентность [1]. Инсулинорезистентность нарушает синтез оксида азота, который, в свою очередь, снижает повреждающее влияние перекисного окисления липидов (ПОЛ) на сосудистую стенку, поэтому нарастает дисфункция эндотелия и прогрессирует атеросклеротическое поражение сосудов. Кроме этого компенсаторная гиперинсулинемия активирует симпатическую нервную систему. При этом увеличивается образование свободных радикалов, активизируется липолиз и, как следствие, повышается концентрация свободных жирных кислот в крови. Заболеваемость МС имеет четкую тенденцию к увеличению с возрастом пациента. В свете глобального постарения населения количество больных с МС возрастает, что определяет социальную значимость проблемы [13]. Кроме этого при метаболическом синдроме имеется множество предпосылок для усиления ПОЛ – источниками свободных радикалов в крови больных с МС могут быть фагоцитирующие лейкоциты: показано усиление «дыхательного взрыва» в условиях гиперлипидемии [6]; гиперинсулинемия активирует симпатико-адреналовую систему и вызванное катехоламинами образование свободных радикалов, обсуждается роль разобщающего белка UCP2 в механизмах активации образования свободных радикалов в условиях инсулинорезистентности [9] и т. д. На основании этих данных была сформулирована цель исследования.

Цель работы – изучить возможную взаимосвязь перекисного окисления липидов и процессов старения у пациентов с МС.

Материалы и методы

Нами было обследовано 270 человек с МС в возрасте от 30 до 60 лет – 48,00 (42,00; 53,00) года, из них 162 (60%) мужчины и 108 (40,0%) женщины. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Диагностика МС основана на критериях, представленных в рекомендациях экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по

диагностике и лечению МС [3]. Критерии исключения из исследования: возраст моложе 30 и старше 60 лет, хронические заболевания в стадии обострения, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания, заболевания системы крови, острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 месяца, злокачественные новообразования, беременность, декомпенсация сахарного диабета, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидов, давность хирургического вмешательства ранее 6 месяцев. Группу контроля составили 70 здоровых человек, сопоставимых по возрасту – 47,0 (40,0; 52,0) года и полу – 40 мужчин (57,14%) и 30 женщин (42,86%) с больными, без признаков МС.

Для диагностики МС всем проводили исследование уровня инсулина сыворотки крови (мкЕд/мл) с помощью набора «Insulin AccuBind Elisa» методом ИФА; инсулинорезистентность определяли по уровню базальной инсулинемии и малой модели гомеостаза с определением параметра HOMA – IR (the homeostasis model assessment, усл. ед.), вычисляемого по формуле: уровень гликемии натощак (ммоль/л) $\times$ уровень инсулина натощак (мкЕд/мл) / 22,5 – повышение данного показателя более 2,77 свидетельствует о наличии инсулинорезистентности; уровень триглицеридов (ммоль/л); концентрация глюкозы натощак (ммоль/л); окружность талии (ОТ) в см; окружность бедер (ОБ) в см; индекс массы тела (ИМТ = кг/м²); выявление артериальной гипертензии осуществлялось путем офисного измерения артериального давления по методу Короткова с соблюдением соответствующих рекомендаций ВНОК (мм рт. ст.). Для изучения ПОЛ использовали наборы «Lipid hydroperoxide (LPO) Assay Kit» для определения содержания гидроперекисей липидов в сыворотке крови методом ИФА. Интенсивность окислительного стресса диагностировали с помощью набора для ИФА «PerOX»: определяли уровень перекисей в сыворотке крови (происходит реакция пероксидазы с перекисями, присутствующими в образце, с последующим преобразованием тетраметилбензидина в окрашенный продукт). Если содержание перекиси менее 180 мкмоль/л – низкий окислительный стресс, от 180 до 310 мкмоль/л – средний окислительный стресс, более 310 мкмоль/л – высокий окислительный стресс. БВ и коэффициент скорости старения (КСС) вычисляли по формулам А. Г. Горелкина и Б. Б. Пинхасова [7]. При КСС от 0,95 до 1,05 делают заключение о соответствии скорости старения норме, если КСС менее 0,95 – о замедлении старения, при КСС более 1,05 – об ускорении старения.

Статистический анализ результатов проводили на IBM с помощью пакета программ «STATISTICA 7,0» («StatSoft», версия 7, США). Количественные показатели были проверены на нормальность с использованием критерия Шапиро – Уилка. Распределение показателей отличается от нормального, поэтому данные представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана – центральное значение признака в выборке, справа и слева от которого расположены равные количества объектов исследования; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль. Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим критерием Манна-Уитни [8]. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена характеристика больных с МС и из группы контроля.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с метаболическим синдромом и группы контроля

Показатели, единицы измерения	Исследуемые группы		Р
	Контроль (n=70)	Больные с метаболическим синдромом (n=270)	
Индекс массы тела, кг/м ²	24,52 (21,34; 24,75)	33,91 (31,82; 40,38)	0,000
Окружность талии, см	88,0 (76,0; 92,0)	120,5 (111,0; 133,0)	0,000
Окружность бедер, см	95,0 (93,0; 98,0)	119,0 (110,0; 135,0)	0,000
Систолическое АД, мм рт. ст.	110,0 (107,0; 117,0)	151,0 (147,0; 155,0)	0,000
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70,0 (65,0; 74,0)	95,0 (94,0; 100,0)	0,000
Инсулин (мкЕд/мл)	11,99 (10,36; 12,74)	36,92 (29,46; 52,44)	0,000
Триглицериды (ммоль/л)	1,33 (1,21; 1,45)	2,48 (2,12; 3,19)	0,000
НОМА-IR	2,5 (2,1; 2,77)	8,9 (6,7; 13,7)	0,000

Таблица 2

Сравнительная характеристика исследуемых показателей

Показатели, единицы измерения	Исследуемые группы		Р
	Контроль (n=70)	Больные с метаболическим синдромом (n=270)	
Календарный возраст, годы	47,0 (40,0; 52,0)	48,0 (42,0; 53,0)	0,354052
Биологический возраст, годы	46,4 (39,5; 45,8)	54,3 (48,9; 59,5)	0,000000
Коэффициент скорости старения	0,96 (0,9; 1,01)	1,32 (1,16; 1,49)	0,000000
Общее содержание H ₂ O ₂ (мкмоль/л)	203,79 (187,5; 269,87)	381,72 (344,7; 482,81)	0,000000
Гидроперекиси липидов, мкМ	0,5 (0,45; 0,6)	2,89 (1,94; 4,1)	0,000000

Как видно из представленных данных, имеют место статистически значимые отличия по всем изучаемым показателям между группой контроля и пациентами с МС.

При изучении показателей, представленных в таблице 2, получены следующие результаты: имеют место статистически значимые отличия по всем исследуемым показателям, кроме календарного возраста, между пациентами с МС и контрольной группой. КСС при МС увеличен, что оказало прямое влияние на биологический возраст, который превысил календарный на 6,3 года. В данном случае мы сталкиваемся с процессами преждевременного старения. С фактом преждевременного старения у пациентов с МС мы уже сталкивались в ранее проводимых исследованиях [10].

Кроме этого только у 1 пациента (0,3%) с МС окислительный стресс протекает на низком уровне, у 18 пациентов (6,7%) – окислительный стресс средней интенсивности, оставшийся 251 пациент (93%) находится в состоянии высокого окислительного стресса. Содержание гидроперекисей липидов в сыворотке крови пациентов с МС практически в 6 раз выше, чем у пациентов контрольной группы.

При проведении корреляционного анализа была установлена прямая связь средней силы между индексом массы тела и концентрацией триглицеридов ($r+0,48$, $p<0,05$).

Корреляционный анализ выявил сильную положительную связь между БВ, КСС и содержанием гидроперекисей липидов ($r+0,69$, $p<0,05$) и (0,65, $p<0,05$). Этому можно дать следующее объяснение. Инсулино-резистентность, имеющая место при МС, способствует

интенсификации ПОЛ, приводящего к накоплению гидроперекисей липидов в сыворотке крови. Под их воздействием изменяются структура и функция апопротеина-В, и образующиеся при этом окисленные формы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) повреждают эндотелий сосудов как свободнорадикальные соединения [11]. Сейчас не вызывают сомнений наличие повреждения эндотелия сосудов, возникновение клеточных инфильтратов до фиксации холестерина в этой зоне. Повреждение эндотелия на всех этапах атерогенеза является результатом патогенного влияния гидроксильных радикалов с образованием окисленных форм ЛПНП. Их действие может поддерживаться образованием супероксидного радикала при окислении холестерина из-за увеличения активности холинэстеразы. Под влиянием продуктов перекисного окисления липидов усугубляется действие окисленных форм липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Изменяется активность липопротеидов высокой плотности – уменьшается их активность как антиоксидантов. При этом происходит трансформация доброкачественной атеросклеротической бляшки в злокачественную. Все эти изменения приводят к ускорению темпа старения и увеличению биологического возраста.

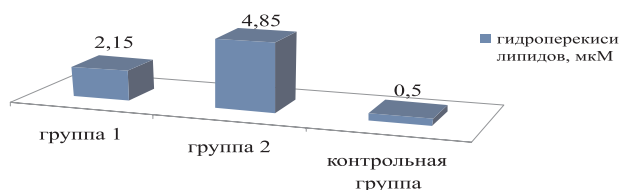
При проведении корреляционного анализа была установлена сильная прямая связь между уровнем гидроперекисей липидов и индексом массы тела ($r+0,77$, $p<0,05$). Этот факт может иметь следующее объяснение. В наших предыдущих исследованиях мы установили, что при нарастании индекса массы тела происходит усиление инсулинорезистентности [11]. Усугубление инсулинорезистентности приводит

к интенсификации ПОЛ и увеличению концентрации гидроперекисей липидов. На основании этого мы разделили всех пациентов с МС на группы: 1-я группа – пациенты с индексом массы тела от 30 до 39,9 (I–II степень ожирения) – 181 пациент (67,04%), 2-я группа – пациенты с индексом массы тела от 40 и выше (III и более степень ожирения) – 89 пациентов (32,96%). В первой группе индекс массы тела составил 34,69 (31,95; 36,24), во второй группе – 41,15 (40,35; 42,25), $p < 0,05$. Уровень инсулина сыворотки крови достиг 31,43 (28,60; 36,98) мкЕд/мл и 57,29 (44,15; 77,46) мкЕд/мл в первой и второй группах, $p < 0,05$. НОМА-IR статистически достоверно отличается в исследованных группах и группе контроля: в первой группе данный показатель превысил норму почти в 2 раза и составил 7,4 (6,61; 9,32), во второй группе – 12,28 (9,65; 15,13), что превышает нормальные величины более чем в 3 раза.

КСС в группе с I–II степенью ожирения составляет 1,25 (1,1; 1,4). В данной группе у 25 пациентов (13,8%) КСС находится в диапазоне от 0,95 до 1,05 – это соответствие скорости старения норме. В группе пациентов с МС при III–IV степени ожирения КСС 1,52 (1,35; 1,6). В данной группе нет ни одного пациента с КСС от 0,95 до 1,05, т. е. у всех пациентов данной группы темп старения ускорен. У пациентов с МС с индексом массы тела от 30 до 39,9 календарный возраст составил 47,0 (40,0; 54,0) года, а биологический возраст достиг 51,1 (44,9; 58,8) года. Во 2-й группе календарный возраст 48,5 (43,0; 54,0) года, а биологический – 55,5 (50,4; 61,2) года. Ускоренный темп старения привел к увеличению биологического возраста. При этом биологический возраст опережает календарный в 1-й группе на 4,1 года, во 2-й группе – на 7 лет.

У пациентов данных групп статистически значимо отличались показатели общего содержания H_2O_2 между собой и группой контроля. В первой группе данный показатель составил 366,73 (337,14; 391,67) мкмоль/л, во второй группе – 497,23 (393,57; 694,55) мкмоль/л, в контрольной группе – 203,79 (187,5; 269,87) мкмоль/л. Из полученных данных следует, что пациенты 1-й группы находятся в состоянии окислительного стресса, в 1,35 раза более интенсивном, чем в группе 2.

Диаграмма отражает концентрацию гидроперекисей липидов в сыворотке крови в зависимости от индекса массы тела. Имеют место статистически значимые отличия данного показателя у пациентов 1-й, 2-й групп между собой и с группой контроля.



**Содержание гидроперекисей липидов
в зависимости от индекса массы тела**

Причем у больных с МС во 2-й группе, содержание гидроперекисей в сыворотке крови более чем в 2 раза выше, чем у пациентов 1-й группы. Это подтверждает тот факт, что при увеличении индекса массы тела нарастает инсулинорезистентность, стимулирующая ПОЛ.

Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом имеет место интенсификация процессов перекисного окисления липидов, которое приводит к развитию преждевременного старения: биологический возраст опережает календарный на 6,3 года, и коэффициент скорости старения составляет 1,32.

При метаболическом синдроме имеют место сильные положительные корреляционные связи между содержанием гидроперекисей липидов сыворотки и биологическим возрастом, коэффициентом скорости старения, индексом массы тела ($r+0,69$, $p<0,05$), ($0,65$, $p<0,05$), ($r+0,77$, $p<0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров О. В., Алехина Р. М., Григорьева С. П. Метаболический синдром // Рос. мед. журн. – 2006. – № 6. – С. 50–54.
2. Белозерова Л. М. Методы определения биологического возраста по умственной и физической работоспособности. – Пермь, 2000. – 58 с.
3. Диагностика и лечение метаболического синдрома: Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8 (6). Приложение 2.
4. Донцов В. И., Крутько В. Н., Подколзин А. А. Фундаментальные механизмы геропрофилактики. – М.: Биоинформсервис, 2002. – 464 с.
5. Москалев А. А. Старение и гены. – СПб: Наука, 2008. – 358 с.
6. Муравская Е. В., Лапка А. Г., Муравский В. А. Модификация транспортной функции сывороточного альбумина при атеросклерозе и сахарном диабете // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2003. – Т. 135. № 5. – С. 512–514.
7. Патент на изобретение РФ № 2302198 «Способ определения биологического возраста человека» / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов. МПК A61B 5/0476, дата публикации 2007. 07. 10.
8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA». – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
9. Руюткина Л. А., Бондарева С. Г., Федорова Е. Л., Цыганкова О. В., Нестеренко Е. В. О возможной прооксидантной роли инсулинемии в формировании метаболического синдрома у мужчин и женщин // Кардиология. – 2004. – Т. 44. № 9. – С. 9–12.
10. Чернышева Е. Н., Панова Т. Н. Взаимосвязь апоптоза и процессов преждевременного старения у больных с метаболическим синдромом // Саратовский научно-практический медицинский журнал. – 2012. – Т. 8. № 2. – С. 251–254.
11. Чернышева Е. Н., Панова Т. Н., Балашов В. И. Изучение взаимосвязи индекса массы тела, артериальной гипертензии, уровня инсулина крови у пациентов с синдромом инсулинорезистентности // Естественные науки. Журнал фундаментальных и прикладных исследований. – Астрахань: изд. АГУ, 2004. – № 8. – С. 102–104.
12. Laundman P., Eriksson M. J., Silveira A. Relation of hypertriglyceridemia to plasma concentration of biochemical markers of inflammation and endothelial activation (C-reactive protein, interleukin-6, soluble adhesion molecules, von Willebrand factor, and endothelin-1 // Am. j. cardiol. – 2003. – № 91. – P. 1128–1131.
13. Pittas A. G., Joseph N. A., Greenberg A. S. Adipocytokines and insulin resistance // J. clin. endocrinol. metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 447–452.
14. Zimmet P., Sbaou J., Alberti G. // Diabet. med. – 2003. – Vol. 20. № 9. – P. 693–702.

Поступила 09.01.2013