

8. Allen DL, Hittel DS, McPherron AC. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(10):1828–1835. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182178bb4.
9. Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(1):58–74. doi: 10.1038/nrd4467.
10. Rana KS, Arif M, Hill EJ, et al. Plasma irisin levels predict telomere length in healthy adults. *Age (Dordr).* 2014;36(2):995–1001. doi: 10.1007/s11357-014-9620-9.
11. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., и др. Метаболические осложнения эндогенного гиперкортицизма. Выбор пациентов для скрининга // *Ожирение и метаболизм.* — 2013. — №1. — С. 26–31. [Belaya ZE, Rozhinskaya LY, Dragunova NV, et al. Metabolic complications of endogenous Cushing: patient selection for screening. *Obesity and metabolism.* 2013;(1):26-31. (In Russ).] doi: 10.14341/2071-8713-5068.
12. Драгунова Н.В., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Состояние костно-мышечной системы при эндогенном гиперкортицизме // *Остеопороз и остеопатии.* — 2012. — №3. — С. 18–24. [Dragunova NV, Belaya ZE, Rozhinskaya LY. Musculoskeletal system in the endogenous hypercortisolism. *Osteoporosis and osteopathy.* 2012;(3):18–24. (In Russ).]
13. Потешкин Ю.Е., Пронин В.С., Мельниченко Г.А., и др. Влияние избытка гормона роста и ИФР-1 на костно-суставную систему при акромегалии // *Актуальная эндокринология.* — 2015. — №10. — С. 1–30. [Poteshkin YE, Pronin VS, Melnichenko GA, et al. Growth hormone and IGF-1 effects on articular and skeletal system in acromegaly. *Aktual'naya endokrinologiya.* 2015;(10):1–30. (In Russ).] doi: 10.18508/endo3539.
14. Halse J, Haugen HN. Calcium and phosphate metabolism in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1980;94(4):459–467.
15. Borg SA, Kerry KE, Baxter L, et al. Expression of interleukin-6 and its effects on growth of HP75 human pituitary tumor cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4938–4944. doi: 10.1210/jc.2002-022044.
16. Shyu KG, Ko WH, Yang WS, et al. Insulin-like growth factor-1 mediates stretch-induced upregulation of myostatin expression in neonatal rat cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2005;68(3):405–414. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.06.028.
17. Gaussin V, Depre C. Myostatin, the cardiac chalone of insulin-like growth factor-1. *Cardiovasc Res.* 2005;68(3):347–349. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.09.007.
18. Demirpençe M, Yılmaz H, Colak A, et al. The effect of sleeve gastrectomy on serum irisin levels in patients with morbid obesity. *Endokrynol Pol.* 2016. doi: 10.5603/EP.a2016.0029.
19. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, et al. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2014;63(2):207–217. doi: 10.1016/j.metabol.2013.09.013.
20. Li L, Rampersad S, Wang X, et al. Serum irisin concentrations were increased after transient continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;113:44–47. doi: 10.1016/j.diabres.2016.01.030.
21. Белая Ж.Е., Смирнова О.М., Дедов И.И. Роль физических нагрузок в норме и при сахарном диабете // *Проблемы эндокринологии.* — 2005. — Т. 51. — №2. — С. 28–37. [Belaya ZE, Smirnova OM, Dedov II. Rol' fizicheskikh nagruzok v norme i pri sakharnom diabete. *Probl Endokrinol (Mosc).* 2005;51(2):8–37. (In Russ).]
22. Garcia-Fontana B, Reyes-Garcia R, Morales-Santana S, et al. Relationship between myostatin and irisin in type 2 diabetes mellitus: a compensatory mechanism to an unfavourable metabolic state? *Endocrine.* 2016;52(1):54–62. doi: 10.1007/s12020-015-0758-8.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Цориев Тимур Тамерланович, аспирант отделения нейроэндокринологии и остеопатий Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (916) 631-92-60, **e-mail:** timur.tsoriev@gmail.com

Белая Жанна Евгеньевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (499)668-20-79, **e-mail:** jannabelaya@gmail.com

Рожинская Людмила Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (499)668-20-79, **e-mail:** rozhinskaya@rambler.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (495)500-00-96, **e-mail:** teofrast2000@mail.ru

Гребенникова Татьяна Алексеевна, клинический ординатор второго года обучения Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7(985)483-16-94, **e-mail:** grebennikova@hotmail.com

Ильин Александр Викторович, заведующий клинико-диагностической лабораторией Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (499)126-76-00, **e-mail:** alexilin2005@yandex.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7 (499)126-76-00, **e-mail:** larisarikan@rambler.ru

Дедов Иван Иванович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, **тел.:** +7(499)124-43-00, **e-mail:** dedov@endocrincentr.ru

DOI: 10.15690/vramn629

Л.И. Колесникова, И.М. Мадаева, Н.В. Семёнова, Е.В. Осипова, М.А. Даренская

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

Гендерные особенности процессов свободно-радикального окисления липидов при возрастных гормонально-дефицитных состояниях

Обоснование. Изучение вопросов, связанных со старением, занимает одно из ведущих мест в современной фундаментальной и клинической медицине. Определенным рубежом в инволюции как женского, так и мужского организма является утрата репродуктивной функции, что приводит к целому ряду патологических изменений со стороны различных органов и систем. Представляется интересным проведение сравнительной оценки течения окислительно-восстановительных процессов у мужчин и женщин при возрастном снижении половых стероидов. **Цель исследования:** определить особенности течения процессов свободно-радикального окисления липидов в мено- и андропаузе. **Методы:** клиничко-anamnestическое обследование, исследование системы перекисного окисления липидов-антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) и расчет коэффициента окислительного стресса как интегрального показателя активности процессов перекисидации. В исследовании участвовали 74 женщины, из них 22 в периоде перименопаузы, средний возраст $49,03 \pm 3,13$ года; 15 — в постменопаузе, средний возраст $54,43 \pm 4,54$ года. Группу сравнения составили 37 здоровых репродуктивных женщин в возрасте $34 \pm 1,2$ года. В группу мужчин с возрастным андрогенным дефицитом вошли 20 человек в возрасте $50,38 \pm 2,63$ года, в группу сравнения — 17 мужчин, средний возраст $35,21 \pm 4,75$ года. По индексу массы тела основные и контрольные группы были сопоставимы. **Результаты.** Установлено, что в пери- и постменопаузе увеличивается содержание в крови субстратов с сопряженными двойными связями. В системе АОЗ отмечается снижение содержания в крови жирорастворимых витаминов по сравнению с перименопаузой. При сравнении групп мужчин отличий не обнаружено. Сопоставление групп в зависимости от гендерной принадлежности показало, что у мужчин повышено содержание субстратов с сопряженными двойными связями и окисленной формы глутатиона, снижено содержание кетодиенов и сопряженных триенов, α -токоферола и супероксиддисмутазы. Коэффициент окислительного стресса у женщин в перименопаузе составил 2,05, а в постменопаузе — 3,48. У мужчин при переходе от репродуктивной фазы к угасанию данный показатель равен 0,97, что указывает на баланс между прооксидантными и антиоксидантными звеньями. **Заключение.** Выраженная активность процессов ПОЛ-АОЗ является более физиологичной при возрастном андрогенном дефиците, чем при эстрогендефицитных состояниях у женщин, обуславливая большие функциональные резервы и адаптивные возможности при относительно плавном снижении функции секреции андрогенов тестикулами.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиокислительная защита, окислительный стресс, возрастной гипогонадизм, перименопауза, постменопауза.

(Для цитирования) Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семёнова Н.В., Осипова Е.В., Даренская М.А. Гендерные особенности процессов свободно-радикального окисления липидов при возрастных гормонально-дефицитных состояниях. *Вестник РАМН.* 71(3):248–254. doi: 10.15690/vramn629)

Обоснование

Изучение вопросов, связанных со старением, занимает одно из ведущих мест в современной фундаментальной и клинической медицине. Старение — естественный и непродолжительный процесс. Определенным рубежом в инволюции как женского, так и мужского организма является утрата репродуктивной функции, что приводит к целому ряду патологических изменений со стороны разных органов и систем [1].

Несмотря на развитие различных теорий старения, которых насчитывается более 300, начиная со знаменитого феномена «лимит Хейфлика», рассматривающего инволюционные процессы как индивидуальный и программированный лимит деления клетки, заканчивая современными теориями, основанными на молекулярно-генетических механизмах, интерес к проблеме старения не утихает. Однако, еще в XX в. D. Hartmann [2] сформулировал теорию о роли свободнорадикального окисления (СРО) липидов в старении организма, заключающуюся в разрушении клеточных макромолекул (ДНК, белки, липиды) гидроксильными радикалами и синглетным кислородом. Следует отметить, что контроль уровня свободных радикалов в клетках представляет собой сложный регуляторный механизм, нарушающийся при старении в результате дисрегуляции окислительно-восстановительного баланса, причем причина подобной

дисрегуляции до сих пор не представляется ясной. Ранее проведенными исследованиями была доказана роль многокомпонентной системы антиоксидантной защиты в инактивации свободных радикалов при различных патологических состояниях во время сна [3, 4]. Одним из признаков старения человека является снижение уровня половых гормонов, приводящих к снижению репродуктивной функции. Несмотря на имеющиеся в литературе данные [5, 6] по изучению процессов СРО липидов при менопаузе, представляется интересным проведение сравнительной оценки течения окислительно-восстановительных процессов у мужчин и женщин при возрастном снижении половых стероидов, что даст возможность патогенетически обосновать гендерную дифференциацию подходов к терапии и коррекции возникающих метаболических нарушений.

Цель исследования: определить особенности течения процессов свободно-радикального окисления липидов в мено- и андропаузе и провести сравнительную оценку данных процессов в различных гендерных и возрастных группах.

Методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения женщин в группу перименопаузы:

- возраст 45–55 лет;
- концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) >20 мЕд/мл;
- изменение ритма менструаций по типу олигоменореи или отсутствие менструальной функции в течение 12 мес;
- ультразвуковые параметры: несоответствие структуры и толщины эндометрия 1-й и 2-й фазе менструального цикла;
- истощение фолликулярного аппарата яичников.

Критерии включения женщин в группу постменопаузы:

- возраст 56–60 лет;
- отсутствие менструальной функции более 24 мес;
- уровень ФСГ >20 мЕд/мл, индекс лютеинизирующий гормон (ЛГ) /ФСГ <1;
- ультразвуковые критерии: тонкий нефункциональный эндометрий, М-эхо ≤0,5 см; отсутствие фолликулярного аппарата яичников.

Критерии включения женщин в группу сравнения:

- женщины в возрасте 32–34 лет;
- сохранная менструальная функция;
- уровни гормонов в фолликулиновую фазу: ЛГ1, 1–8,7; ФСГ 1,8–11,3 мЕд/мл; эстрадиол 0,05–0,07 нмоль/л.

Критерии исключения женщин из исследования:

- применение заместительной гормонотерапии;
- декомпенсированные психические, неврологические, сердечно-сосудистые, эндокринные заболевания;
- обострение хронических заболеваний;
- индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м²;
- вредные привычки (курение, прием алкоголя >7 доз в нед).

Критерии включения мужчин в группу с возрастным андрогенным дефицитом:

- возраст 46–55 лет;

- общий тестостерон <12,1 нмоль/л.

Критерии исключения мужчин из исследования:

- декомпенсированные психические, неврологические, сердечно-сосудистые, эндокринные заболевания;
- обострение хронических заболеваний;
- вредные привычки (курение, прием алкоголя >7 доз в нед);
- ИМТ >24,9 кг/м²;
- объем талии >94 см.

Критерии включения мужчин в группу сравнения:

- возраст 35,21±4,75 года;
- общий тестостерон >12,1 нмоль/л.

Условия проведения

Исследование проведено в лаборатории патофизиологии ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ», Иркутск.

Продолжительность исследования

Исследование проведено в 2013–2015 гг.

Медицинское вмешательство в данном исследовании

Забор крови для гормональных и биохимических исследований осуществляли из локтевой вены, натощак, с 8 до 9 ч утра в соответствии с общепринятыми требованиями. В качестве материала для биохимических исследований использовали сыворотку, плазму крови и гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Сбор анамнеза, клиническое исследование (осмотр, ультразвуковое исследование половых органов) были проведены врачами гинекологом, эндокринологом и урологом.

Исходы исследования

Определены показатели системы пероксидации: субстраты окисления, диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КД-СТ), активный продукт тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП).

L.I. Kolesnikova, I.M. Madaeva, N.V. Semenova, E.V. Osipova, M.A. Darenskaya

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Gender Features of Radical Oxidation of Lipids in Menopausal Women and Men in Andropause

Aims: Our aim was to assess lipid peroxidation — antioxidant protection in menopausal women and men in andropause and to compare these processes in different gender and age groups. **Materials and methods:** 74 women and 37 men were examined. This study was a prospective, randomized cohort study. Women were divided into perimenopausal group (n=22, mean age 49.03±3.13), postmenopausal group (n=15, mean age 54.43±4.54) and control (n=37, mean age 34±1.2). Men were divided into a group of andropause (n=20, mean age 50.38±2.63) and control (n=17, mean age 35.21±4.75). Body mass index in the main and control groups was comparable. Questionnaires, clinical examination, assessment of the lipid peroxidation-antioxidant defense system, and the calculation of oxidative stress ratio were conducted to all participants of the study. **Results:** In women from the reproductive phase transition to its extinction increases content of compounds with conjugated double bonds by 22% (p<0.05) in perimenopause and by 27% (p<0.05) in postmenopause, increases content of the ketodienes and coupled trienes by 21% (p<0.05) in perimenopause relative to the control group and reduced by 27% (p<0.05) in postmenopausal women relative to the group of perimenopause. The antioxidant system in women observed the following changes: decrease in the α-tocopherol levels in postmenopausal women by 37% relative to control and by 22% (p<0.05) to compare perimenopause; reduction of retinol level by 29% (p<0.05) in the perimenopause and by 39% (p<0.05) in postmenopause relative to control, increasing of the content of GSSG by 18% (p<0.05) in postmenopause to compare control. When comparing groups of men statistically significant differences were not found. When comparing the groups according to gender, we revealed in men the increased content of compounds with conjugated double bonds by 38% (p<0.05), the GSSG by 13% (p<0.05), reduced content of the ketodienes and coupled trienes by 43% (p<0,05), α-tocopherol by 24% (p<0.05), SOD activity by 9% (p<0.05). Coefficient oxidative stress in perimenopausal women was 2,5, in postmenopausal — 3,48, in andropause — 0,97. **Conclusions:** Expressed lipid peroxidation activity is more physiological in andropause than in menopause. Men in andropause have large functional reserves and adaptive capacity than menopausal women.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant protection, oxidative stress, andropause, perimenopause, postmenopause, aging.

(For citation: Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V., Osipova E.V., Darenskaya M.A. Gender Features of Radical Oxidation of Lipids in Menopausal Women and Men in Andropause. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3):248–254. doi: 10.15690/vramn629)

Анализ в подгруппах

При формировании групп использовали такие показатели, как пол, возраст, стадии эстрогендефицита, возрастное снижения уровня андрогенов.

Методы регистрации исходов

Спектрофотометрическими методами определяли содержание субстратов для процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) — соединений с изолированными двойными связями (усл. ед.), продуктов процессов липопероксидации — ДК, (мкмоль/л), КД-СТ, (усл. ед.) по методу И.А. Волчегорского и соавт. [7]. Содержание ТБК-АП (мкмоль/л) липопероксидации определяли в реакции с тиобарбитуровой кислотой методом В.Б. Гаврилова с соавт. [8]. Антиоксидантный статус оценивали методом Г.И. Клебанова и соавт. по уровню общей антиоксидантной активности сыворотки крови (усл.ед.) [9]. Об активности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) судили также по содержанию α-токоферола и ретинола (мкмоль/л), определенных методом Р.Ч. Черняускене и соавт. [10], восстановленного и окисленного глутатиона (GSH и GSSG, ммоль/л) — методом Р.Ј. Нисин и R. Hilf [11]. Активность супероксиддисмутазы (СОД, усл.ед.) устанавливали по динамике аутоокисления адреналина по методу Н.Р. Misra и I. Fridovich [12]. Измерения проводили на спектрофлуориметре SHIMADZU-1501 (Япония), состоящего из двух блоков — спектрофотометра UV-1650PC и спектрофлуориметра RF-1501. В качестве интегрального показателя для характеристики нарушений в системе ПОЛ-АОЗ применяли коэффициент окислительного стресса (КОС), который представляет собой отношение прооксидантного звена к антиоксидантному:

$$КОС = \frac{(Дв.св.i/Дв.св.n) \times (ДКи/ДКn)}{(СОДи/СОДn) \times (GSHi/GSHn)} \times \frac{(КД-СТi/КД-СТn) \times (ТБК-АПи/ТБК-АПn)}{(Ретинол i/Ретинол n) \times (\alpha\text{-Токоферол } i/\alpha\text{-Токоферол } n)}$$

где Дв.св. — изолированные двойные связи, *i* — показатели обследуемого пациента, *n* — средние показатели контрольной группы.

В норме КОС стремится к условной 1. Значение КОС >1 рассматривают как нарастание степени окислительного стресса. Чем больше величина КОС, тем более интенсивны процессы пероксидации липидов и менее эффективна система АОЗ у обследуемого пациента.

Этическая экспертиза

Обследование всех участников исследования соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008). Все участники подписали письменное информированное согласие. Протокол исследования был рассмотрен Локальным биоэтическим комитетом ФБНУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН 25 февраля 2013 г. Заключение: Одобрить проведение данного исследования на базе ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ».

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался, однако применяли стандартный набор величин, используемых в статистическом анализе, позволяющий достигнуть критический уровень значимости, равный 5% (*p*=0,05). Возможность подтвердить или опровергнуть предполагаемые различия между сравниваемыми группами позволяет использовать данный критический уровень значимости. Поскольку распределение показателей в изу-

чаемых группах не соответствовало нормальному, при анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде среднего (М) ± стандартное отклонение (σ). Для статистического анализа полученных данных использовали статистический пакет Statisticav. 6.1 (StatSoft Inc., США). ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ» имеет лицензию на правообладание данной версией.

Результаты

Объект (участники) исследования

В проспективном нерандомизированном исследовании в период 2013–2015 гг. в качестве добровольцев приняли участие 74 женщины и 37 мужчин. Отсутствие хронических и острых воспалительных заболеваний подтверждено данными анамнеза и заключением терапевта по месту жительства. Исследуемые были разделены на несколько групп в соответствии с возрастом, полом и течением возрастного гормонально-дефицитного состояния: 22 женщины (средний возраст 49,03±3,13 года) составили группу в состоянии перименопаузы, 15 (средний возраст 54,43±4,54 года) — группу в состоянии постменопаузы. Сохранный уровень репродуктивной функции и отсутствие эстрогенного дефицита обусловили выбор контрольной группы — 37 здоровых женщин в возрасте 34±1,2 года.

Группы мужчин, участвующие в исследовании, отбились в соответствии с возрастными характеристиками основных групп женщин с эстрогенной недостаточностью: группу с возрастным андрогенным дефицитом составили 20 человек (средний возраст 50,38±2,63 года), группу сравнения — 17 (средний возраст 35,21±4,75 года). По индексу массы тела основные и контрольные группы были сопоставимыми.

Всем участникам исследования проведено клинико-анамнестическое обследование (анкетирование, общеклиническое обследование), исследование системы ПОЛ-АОЗ.

Основные результаты исследования

Результаты наблюдений, характеризующие процессы липопероксидации в системе АОЗ в исследуемых группах, представлены в табл.

В результате проведенного исследования установлено, что у женщин в разные периоды эстрогенного дефицита увеличивается содержание в крови субстратов с сопряженными двойными связями на — 22% (*p*<0,05) в перименопаузе и на 27% (*p*<0,05) в постменопаузе; содержание КД-СТ повышается на 21% (*p*<0,05) в перименопаузе относительно группы сравнения и снижается на 27% (*p*<0,05) в постменопаузе относительно группы женщин перименопаузального периода. В системе АОЗ у женщин отмечены следующие изменения: снижение содержания в крови α-токоферола в постменопаузе на 37% и на 22% (*p*<0,05) в контрольной группе по сравнению с перименопаузой; снижение содержания ретинола на 29% (*p*<0,05) в перименопаузе и на 39% (*p*<0,05) в постменопаузе относительно контроля; повышение содержание GSSG на 18% (*p*<0,05) в постменопаузе относительно сравниваемой группы женщин репродуктивного периода.

При сравнении групп мужчин статистически значимых отличий не выявлено. При сравнении контрольных групп в зависимости от гендерной принадлежности выявлено, что у мужчин повышено содержание субстратов с сопряженными двойными связями на 38% (*p*<0,05),

Таблица. Показатели процессов ПОЛ-АОЗ в исследуемых группах

Показатель	Женщины			Мужчины		Уровень значимости, $p < 0,05$
	Контроль (n=37)	Перименопауза (n=22)	Постменопауза (n=15)	Контроль (n=17)	Возрастной андрогенный дефицит (n=20)	
	1	2	3	4	5	
M±δ						
Субстраты с Дв.св, усл.ед	1,47±0,50	1,79±0,97	1,86±0,75	2,03±1,52	2,06±0,84	1-2 1-3 1-4
ДК, мкмоль/л	0,97±0,60	1,10±0,72	1,00±0,60	1,33±1,21	1,78±1,32	2-5 3-5
КД-СТ, усл.ед	0,48±0,26	0,58±0,32	0,41±0,17	0,27±0,17	0,40±0,28	1-2 1-4 2-3
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	0,91±0,42	1,30±0,48	0,87±0,29	1,81±0,36	0,73±0,37	2-5
АОА, усл. ед.	16,70±6,88	14,68±5,68	13,14±6,75	19,79±9,55	18,29±8,79	-
GSH, ммоль/л	2,43±0,11	2,64±0,45	2,63±0,48	2,82±0,89	2,49±0,53	-
GSSG, ммоль/л	1,66±0,07	1,84±0,51	1,96±0,35	1,87±0,25	1,69±0,48	1-3 1-4
α-Токоферол, мкмоль/л	9,74±0,54	7,86±3,28	6,16±1,27	7,44±2,42	8,85±2,45	1-3 1-4 2-3 3-5
Ретинол, мкмоль/л	0,96±0,06	0,68±0,22	0,58±0,20	0,78±0,13	0,81±0,23	1-2 1-3 2-3 3-5
СОД, усл.ед.	1,78±0,09	1,71±0,09	1,71±0,10	1,63±0,09	1,69±0,14	1-4

Примечание. Здесь и на рис. 1-3: ПОЛ-АОЗ — перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита, ДК— диеновые конъюгаты, КД-СТ — кетодиены и сопряженные триены, ТБК — тиобарбитуровая кислота, АОА — общая антиокислительная активность, СОД — супероксиддисмутаза, GSH (Glutathione) — восстановленная форма глутатиона, GSSG (Glutathione disulfide) — окисленная форма глутатиона.

GSSG — на 13% ($p < 0,05$), снижено содержание КД-СТ на 43% ($p < 0,05$), α-токоферола — на 24% ($p < 0,05$). Активность СОД снижена на 9% ($p < 0,05$) (рис. 1).

При сравнении групп перименопаузы и возрастного гипогонадизма установлено повышение содержания ДК на 15% ($p < 0,05$) и снижение ТБК-АП на 44% ($p < 0,05$) у мужчин (рис. 2).

При сравнении групп постменопаузы и возрастного гипогонадизма установлено повышение содержания ДК на 78% ($p < 0,05$), α-токоферола — на 44% ($p < 0,05$), ретинола — на 40% ($p < 0,05$) у мужчин (рис. 3).

На заключительном этапе исследования нами был рассчитан интегральный показатель оценки окислительного стресса в крови (рис. 4). Так, у женщин перименопаузального периода он составил 2,05, а в постменопаузе — 3,48. Данные значения свидетельствуют о нарастании окислительного стресса у женщин с возрастом. Следует отметить, что у мужчин при переходе от репродуктивной фазы к угасанию данный показатель равен 0,97, что указывает на баланс между прооксидантным и антиоксидантным звеньями.

Нежелательные явления в ходе исследования не наблюдались.

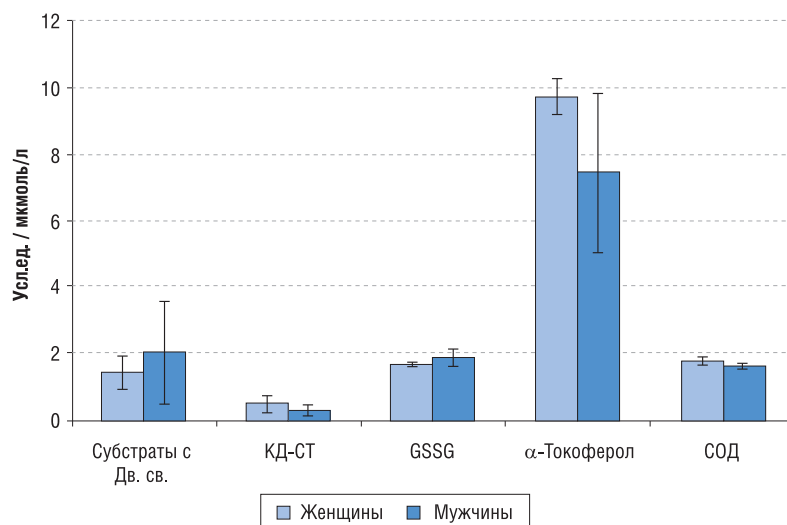


Рис. 1. Гендерные различия показателей системы ПОЛ-АОЗ в контрольных группах (представлены статистически значимые различия, $p < 0,05$)

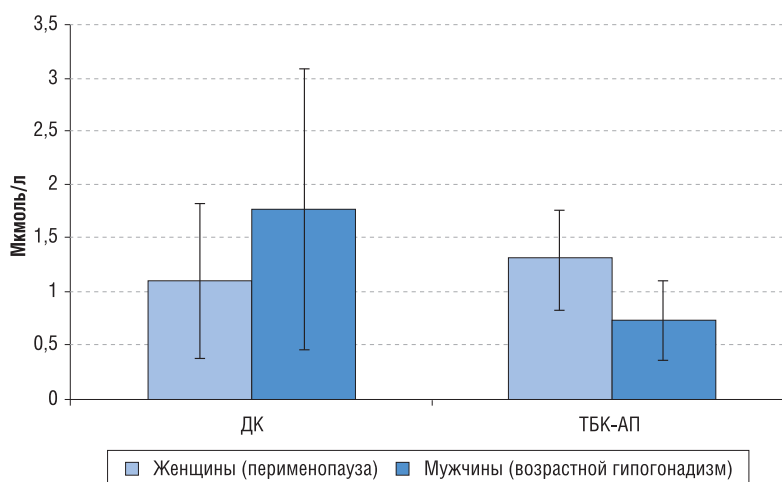


Рис. 2. Гендерные различия показателей системы ПОЛ-АОЗ в группах перименопаузы и возрастного гипогонадизма (представлены статистически значимые различия, $p < 0,05$)

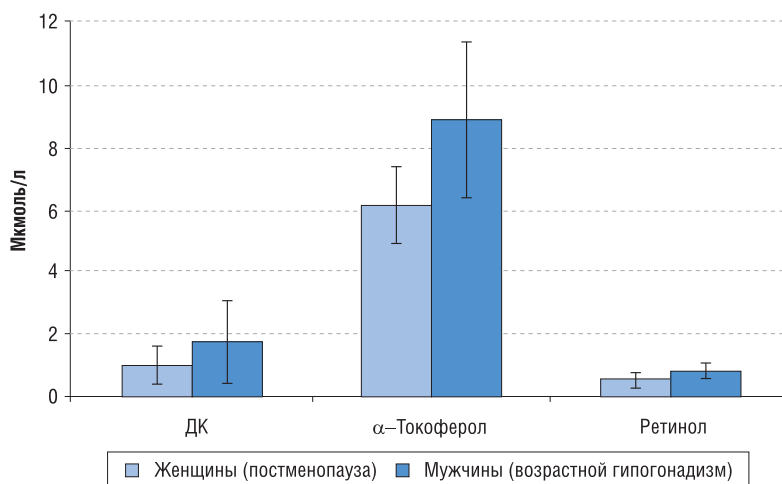


Рис. 3. Гендерные различия показателей системы ПОЛ-АОЗ в группах постменопаузы и возрастного гипогонадизма (представлены статистически значимые различия, $p < 0,05$)

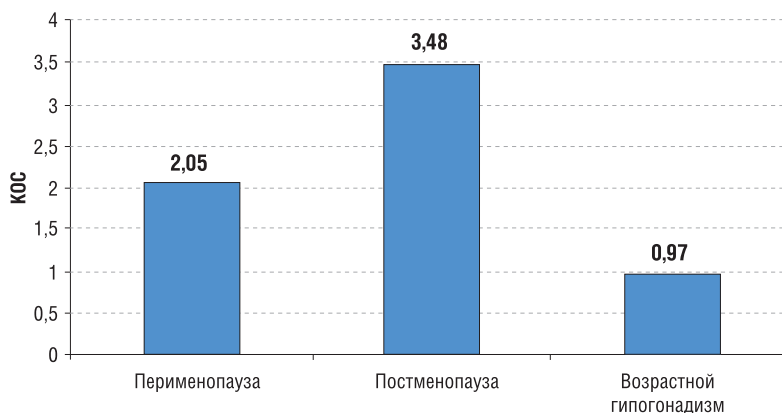


Рис. 4. Коэффициент окислительного стресса в группах с дефицитом половых стероидов

Обсуждение

Следует отметить, что факт нарушения функционирования клетки вследствие накопления свободных радикалов при возрастных гормонально-дефицитных состояниях описан многократно и не подлежит сомнению [13–18]. В настоящее время менопауза рассматривается как независимый фактор риска развития окислительного стресса [19], который может усиливать тяжесть проявления климактерического синдрома [20, 21]. Полученные нами результаты не вступают в противоречие

с описанными ранее биохимическими процессами с участием свободных радикалов при эстрогендефицитных состояниях. В настоящее время известно о выраженной антиоксидантной активности эстрогенов, которая может превосходить таковую у витаминов Е и С до 2,5 раз [22, 23], причем антиоксидантные свойства выявлены у эстрадиола и эстриола [24]. Таким образом, дефицит эстрогенов у женщин в менопаузе может рассматриваться одной из причин недостаточной работы системы АОЗ при достаточно активном процессе перекисидации, что доказывает значение КОС > 1, достига-

ющее 3,48 в постменопаузе, демонстрируя выраженный окислительный стресс.

Иная картина течения процессов ПОЛ-АОЗ у мужчин при возрастном андрогенном дефиците: при анализе полученных нами результатов *факт развития окислительного стресса не выявлен*. Хотя отдельными авторами таковой был отмечен: окислительные процессы преобладают над восстановительными, при этом при одинаковой степени выраженности патологического процесса более ощутимые нарушения пероксидации наблюдаются у мужчин по сравнению с женщинами [25–27]. В популяционном исследовании, проведенном в Японии, у здоровых мужчин и женщин аналогичная картина — окислительный стресс возникает чаще у мужчин [28]: вышеприведенные результаты подтверждают таковые, полученные в серии экспериментальных работ на крысах линии Вистар, а именно: у самцов при высокой продукции активных кислородных метаболитов обнаружено более низкое содержание антиоксидантов, чем у самок [29]. Это связано с отсутствием таких состояний у животных, отсутствие таких состояний, как инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия, априори вызывающих окислительный стресс. Таким образом, здоровый образ жизни, отсутствие преморбидного фона, сохранное метаболическое состояние организма мужчин, несмотря на физиологическое снижение общего тестостерона, позволяют сохранять равновесие между свободными радикалами, антиоксидантами и биомолекулами, что подтверждается также и отсутствием окислительного стресса (КОС=1). Подобное состояние было впервые описано E. Cargeli и соавт. [30] и С.Ю. Калининко с соавт. [18] как «золотой треугольник окислительного баланса».

Обсуждая полученный нами результат (отсутствие окислительного стресса у мужчин при возрастном андрогенном дефиците), стоит заметить, что в отличие от эстрогендефицитных состояний при различной степени выраженности окислительного стресса сохранению окислительного баланса способствует также, по нашему мнению, иной уровень функционирования системы инактивации свободных радикалов. Так, при сравнении субстратов окисления и первичных продуктов пероксидации как в контроле, так и в группе с возрастным андрогенным дефицитом отмечается достоверное увеличение данных показателей у мужчин. Однако, компоненты антиоксидантной системы, в частности содержание жирорастворимых витаминов — α-токоферола и ретинола, в группе постменопаузальных женщин значимо ниже, чем у мужчин с возрастным андрогенным дефицитом. Данные результаты вполне согласуются с тем фактом, что в здоровой клетке работают хорошо сбалансированные механизмы системы ПОЛ-АОЗ по принципу обратной связи. Увеличение уровня антиоксидантов приводит к торможению ПОЛ, что в свою очередь вызывает изменение самих липидов. В липидах появляются легкоокисляемые фракции, что ускоряет процессы ПОЛ. На этом фоне активизируется ферментативное звено антиоксидантов, а также по-

вышается расход неферментативных антиоксидантов, что способствует сбалансированности процессов. Выявленная нами закономерность активации процессов липопероксидации с высокой степенью окисляемости липидов (отношение Дв.св. к ДК>1) и адекватным антиоксидантным профилем демонстрирует гиперпероксидацию. Антиоксидантная же система запускает ответную реакцию, что проявляется избыточным потреблением СОД, восстановленного глутатиона и расходом витамина Е. Данные изменения можно трактовать как пусковые факторы, стимулирующие ряд дальнейших метаболических реакций на клеточном, тканевом и организменном уровне, свойственных человеку в условиях адаптации, когда метаболические процессы осуществляются на более напряженном уровне функционирования, обеспечивая физиологичность окислительно-восстановительных процессов.

Возможным объяснением данного факта является формирование функциональных резервов и адаптивных возможностей метаболической системы при относительно плавном снижении функции секреции андрогенов тестикулами. Выявленные гендерные особенности функционирования системы ПОЛ-АОЗ позволяют на ранних этапах патогенетически обосновать последующую таргетную коррекцию и профилактику антиоксидантной недостаточности на начальных этапах эстрогенного дефицита.

Заключение

Проведенный анализ собственных результатов с сопоставлением литературных данных позволяет сделать следующие выводы.

1. При возрастном андрогенном дефиците выявлена активность процессов пероксидации: увеличивается концентрация первичных продуктов ПОЛ и снижается концентрация конечных продуктов — ТБК-АП — с одновременным повышением содержания антиоксидантов, что обеспечивает сбалансированность системы ПОЛ-АОЗ. Данный факт подтверждает значение коэффициента окислительного стресса, равный единице.
2. При эстрогендефицитных состояниях выраженность окислительного стресса нарастает от перименопаузы к постменопаузе, что подтверждают высокие цифры коэффициента окислительного стресса (2,05 и 3,48, соответственно).

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках плановой научно-исследовательской деятельности ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Калининко С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. — М.: Практическая медицина; 2006. — 240 с. [Dedov II, Kalinchenko SY. *Vozrastnoi androgennyi defitsit u muzhchin*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2006. 240 p. (In Russ).]
2. Harmann D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956;11(3):298–300. doi: 10.1093/geronj/11.3.298.
3. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семёнова Н.В. и др. Оценка системы «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» у женщин с нарушениями сна в перименопаузальном периоде // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2014. — Т. 69. — №11–12. — С. 11–16. [Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, et al. Evaluation of lipidperoxidation — anti-

- oxidant protection in perimenopausal women with sleep disorders. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(11–12):11–16. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v69i11-12.1177.
4. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, et al. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull Exp Biol Med*. 2013;154(6):731–733. doi: 10.1007/s10517-013-2041-4.
 5. Sanches-Rodriguez MA, Zacarias-Flores M, Arronte-Rosales A, et al. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause*. 2012;19(3):361–367. doi: 10.1097/gme.0b013e318229977d.
 6. Mendoza CCC, Zamarripa CAJ. *Menopause induces oxidative stress*. In: *Oxidative stress and chronic degenerative diseases — a role for antioxidants*. InTech; 2013. doi: 10.5772/52082.
 7. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопросы медицинской химии*. — 1989. — Т. 35. — Вып. 1. — С. 127–131. [Volchegorskii IA, Nalimov AG, Yarovinskii BG, Lifshits RI. Sopotavlenie razlichnykh podkhodov k opredeleniyu produktov perekisnogo okisleniya lipidov v geptan-izopropanol'nykh ekstraktakh krovi. *Vopr Med Khim*. 1989;35(1):127–131. (In Russ).]
 8. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопросы медицинской химии*. — 1987. — Т. 35. — №1. — С. 118–122. [Gavrilov VB, Gavrilova AR, Mazhul' LM. Analiz metodov opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v syvorotke krovi po testu s tiobarbiturovoi kislotoi. *Vopr Med Khim*. 1987;35(1):118–122. (In Russ).]
 9. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. Оценка АОА плазмы крови с применением желточных липопротеидов // *Лабораторное дело*. — 1988. — Т. 5. — С. 59–60. [Klebanov GI, Babenkova IV, Teselkin YuO, et al. Otsenka antiokislitel'noi aktivnosti plazmy krovi s primeneniem zheltchnykh lipoproteidov. *Lab Delo*. 1988;(5):59–60. (In Russ).]
 10. Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови // *Лабораторное дело*. — 1984. — №6. — С. 362–365. [Chernyauuskene RC, Varshkyavichene ZZ, Gribauskas PS. Odnovremennoe opredelenie kontsentratsii vitaminov E i A v syvorotke krovi. *Lab Delo*. 1984;(6):362–365. (In Russ).]
 11. Hissin PJ, Hilf R. A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal Biochem*. 1976;74(1):214–226. doi: 10.1016/0003-2697(76)90326-2.
 12. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem*. 1972;247(10):3170–3175.
 13. Viña J, Borras C, Abdelaziz KM, et al. The free radical theory of aging revisited: the cell signaling disruption theory of aging. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(8):779–787. doi: 10.1089/ars.2012.5111.
 14. Merksamer PI, Liu Y, He W, et al. The sirtuins, oxidative stress and aging: an emerging link. *Aging (Albany NY)*. 2013;5(3):144–50. doi: 10.18632/aging.100544.
 15. Ворслов Л.О., Калинин С.Ю., Гадзиева И.В. «Квартет здоровья» против «смертельного квартета» часть первая: метаболическая невропатия, легко диагностировать, трудно лечить // *Эффективная фармакология. Урология и нефрология*. — 2013. — №1. — С. 38–47. [Vorslov LO, Kalinchenko SYu, Gadzieva IV. «Kvartet zdorov'ya» protiv «smertel'nogo kvarteta» chast' pervaya: metabolicheskaya nevropatiya, legko diagnostirovat', trudno lechit'. *Effektivnaya farmakoterapiya. Urologiya i Nefrologiya*. 2013;(1):38–47. (In Russ).]
 16. Rahal A, Kumar A, Singh V, et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int*. 2014;2014:761264. doi: 10.1155/2014/761264.
 17. Wu YT, Wu SB, Wei YH. Metabolic reprogramming of human cells in response to oxidative stress: implications in the pathophysiology and therapy of mitochondrial diseases. *Curr Pharm Des*. 2014;20(35):5510–5526. doi: 10.2174/1381612820666140306103401.
 18. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А. Окислительный стресс как причина системного старения. роль препаратов α-липоевой кислоты (эспа-липон) в лечении и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний // *Фарматека*. — 2014. — №6 — С. 44–54. [Kalinchenko SYu, Vorslov LO, Tyuzikov IA, Tishova YuA. Okislitel'nyi stress kak prichina sistemnogo stareniya. Rol' preparatov α-lipoevoi kisloty (espa-lipon) v lechenii i profilaktike vozrast-assotsiirovannykh zabolevaniy. *Farmateka*. 2014;(6):43–54. (In Russ).]
 19. Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress detection: what for? Part II. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007;11(1):27–54.
 20. Звычайный М.А. Преждевременное старение женского организма при дефиците половых стероидов — патогенез, терапия и профилактика: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Челябинск; 2004. 40 с. [Zvychainyi MA. *Prezhdevremennoe starenie zhenskogo organizma pri defitsite polovykh steroidov — patogenez, terapiya i profilaktika*. [dissertation] Chelyabinsk; 2004. 40 p. (In Russ).]
 21. Гилева В.В. Механизмы формирования полиморбидности у женщин пожилого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб.; 2009. — 25 с. [Gileva VV. *Mekhanizmy formirovaniya polimorbidnosti u zhenshchin pozhilogo vozrasta*. [dissertation] Saint Petersburg; 2009. 25 p. (In Russ).]
 22. Bednarek-Tupikowska G. Antioxidant properties of estrogens. *Ginecol Pol*. 2002;73(1):61–67. [In Polish].
 23. Arora KS, Gupta N, Singh RA, et al. Role of free radicals in menopausal distress. *J Clin Diagn Res*. 2009;3(6):1900–1902.
 24. Reyes MR, Sifuentes-Alvarez A, Lalzalde B. Estrogens are potentially the only steroids with an antioxidant role in pregnancy: in vitro evidence. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(9):1090–1093. doi: 10.1080/00016340500453685.
 25. Giordano G, Tait L, Furlong CE, et al. Gender differences in brain susceptibility to oxidative stress are mediated by levels of paraoxonase-2 expression. *Free Radic Biol Med*. 2013;58:98–108. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.019.
 26. Gardner AW, Parker DE, Montgomery PS, et al. Gender and racial differences in endothelial oxidative stress and inflammation in patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg*. 2015;61(5):1249–1257. doi: 10.1016/j.jvs.2014.02.045.
 27. Muller GC, Gottlieb MG, Luz Correa B, et al. The inverted CD4:CD8 ratio is associated with gender-related changes in oxidative stress during aging. *Cell Immunol*. 2015;296(2):149–154. doi: 10.1016/j.cellimm.2015.05.006.
 28. Miwa K, Fujita M. Gender difference in oxidative stress and its genesis by analysis of serum α-tocopherol concentrations in a Japanese population. *Int J Cardiol*. 2008;129(3):453–454. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.05.064.
 29. Vica J, Borras C, Gambini J. Why females live longer than males. Importance of the upregulation of longevity-associated genes by oestrogenic compounds. *FEBS Lett*. 2005;579(12):2541–2545. doi: 10.1016/j.febslet.2005.03.090.
 30. Carmeli E, Coleman R, Reznick AZ. The biochemistry of aging muscle. *Exp Gerontol*. 2002;37(4):477–489. doi: 10.1016/S0531-5565(01)00220-0.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Колесникова Любовь Ильинична, член-корреспондент РАН, научный руководитель ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Мадаева Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: nightchild@mail.ru

Семёнова Наталья Викторовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: natkor84@mail.ru

Осипова Елена Владимировна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: evosipova@yandex.ru

Даренская Марина Александровна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-76-36, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru