

ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПОДРОСТКОВ С ГИПОАНДРОГЕНИЕЙ

Кашкалда Д. А., Сухова Л. Л.

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

У подростков с гипоандрогенией (ГА) регистрируется дисбаланс в соотношении процессов свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ). У трети пациентов увеличивается концентрация ТБК-активных продуктов, у половины – повышается уровень карбонилированных белков, коэффициент оксидативного стресса и снижается активность антиперекисных ферментов. Полученные результаты свидетельствуют о формировании у мальчиков с ГА состояния оксидативного стресса, основным инициатором которого является угнетение системы АОЗ.

Ключові слова: андрогенная недостаточность, период полового созревания, оксидативный стресс.

ПОКАЗНИКИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ПІДЛІТКІВ З ГИПОАНДРОГЕНІЄЮ

Кашкалда Д. А., Сухова Л. Л.

У підлітків з гіпоандрогенією (ГА) реєструється дисбаланс у співвідношенні процесів вільнорадикального окислення і антиоксидантного захисту (АОЗ). У третини пацієнтів збільшується концентрація ТБК-активних продуктів, у половини – підвищується рівень карбонільованих білків, коефіцієнт оксидативного стресу і знижується активність антиперекисних ферментів. Отримані результати свідчать про формування у хлопчиків з ГА стану оксидативного стресу, основним ініціатором якого є пригнічення системи АОЗ.

Ключевые слова: андрогенная недостаточность, период полового созревания, оксидативный стресс.

INDICATORS OF FREE RADICAL OXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN ADOLESCENTS WITH HYPOANDROGENISM

Kashkalda D. A., Sukhova L. L.

In adolescents with hypoandrogeny (HA), an imbalance is recorded in the ratio of the processes of free radical oxidation (FRO) and antioxidant protection (AOP). In a third of patients, the concentration of TBA-active products increases, in half of them, the level of carbonylated proteins and the coefficient of oxidative stress increases and the activity of anti-peroxide enzymes decreases. The results indicate the formation of oxidative stress in boys with HA, the main initiator of which is the inhibition of the AOP system.

Keywords: androgen deficiency, puberty, oxidative stress

В последнее время в литературных источниках уделяется внимание «трофологическому синдрому» у современных подростков, который характеризуется дисгармоническим физическим развитием, снижением функциональных резервов, замедленными темпами полового развития (Баранов, 2012). Задержка полового развития (ЗПР) как одна из наиболее часто встречающихся форм гипоандрогении (ГА) у мальчиков пубертатного периода - достаточно распространенное заболевание. Частота ЗПР в разных популяциях колеблется от 2,0 % до 6,0 % (Плехова, 2010; Busiah et al., 2007).

Известно, что на становление репродуктивной системы оказывают влияние процессы свободнорадикального окисления (СРО) белков и липидов (Даренская и др., 2006). Интенсивность процессов СРО определяется деятельностью систем, генериру-

ющих свободные радикалы, с одной стороны, и ферментативной и неферментативной системы антиоксидантной защиты (АОЗ) – с другой (Меньщикова и др., 2008). Дисбаланс процессов СРО и АОЗ приводит к окислительному стрессу и повреждению белков, нуклеиновых кислот и липидов биологических мембран клеток (Зенков и др., 2001).

Доказаны регуляторные механизмы взаимоотношений уровня тестостерона с окислительно-восстановительными процессами, в частности влияние оксидативного стресса на уровень гормона (Abdel-Khalek et al., 2011; Adekola et al., 2016; Mona Abdullah, 2014), рассматриваются про- и антиоксидантные эффекты андрогена (Alonso et al., 2007; Douglas et al., 2010; Klarcinska et al., 2008).

Встречаются единичные работы, касающиеся определения показателей системы перекисно-

го окисления липидов и антиоксидантной защиты в качестве диагностических маркеров выявления и прогноза возможного развития репродуктивных нарушений у мальчиков подросткового возраста (Загарских, 2011; Колесникова и др., 2005).

В связи с этим целью данной работы явилось выяснение роли процессов СРО и АОЗ в формировании ГА у мальчиков-подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 54 подростка 13-18 лет с ГА и 84 мальчика аналогичного возраста с нормальным половым и физическим развитием (контрольная группа). Определяли концентрацию тестостерона в сыворотке крови иммуноферментным методом (набор Бест Диагностик, Украина). О состоянии СРО судили по уровню ТБК-активных продуктов (ТБК) (Коробейников, 1989) и карбонилированных белков (КБ) (Дубинина и др.; 2000) в сыворотке крови. Систему АОЗ оценивали по содержанию восстановленного глутатиона (ВГ) (Мишенева, Горюхина, 1968) и активности глутатионпероксидазы (ГПО) (Mills, 1959) в цельной крови, активности супероксиддисмутазы (СОД) (Костюк и др., 1990) и каталазы (Барабой и др., 1991) в сыворотке крови. В качестве интегрального показателя для характеристики нарушений процессов СРО и АОЗ вычисляли коэффициент окислительного стресса (КОС), который представляет собой отношение прооксидантного звена к антиоксидантному. КОС часто используется в исследованиях для уточнения механизмов развития патологического состояния больных, а также при формировании групп повышенного риска (Kolesnikova et al., 2014).

Данные, полученные в процессе работы, были подвергнуты статистическому анализу с помощью пакетов программ «Microsoft Office», «Statgraphics Plus 5.1». Для оценки достоверности отличий применялся критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и средних значений ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований выявлено, что у мальчиков-подростков с ГА уровень Т в среднем составлял $1,74 \pm 0,27$ нмоль/л, что значительно меньше такового в контрольной группе ($21,16 \pm 0,15$ нмоль/л; $p < 0,00001$) и подтверждает состояние андрогенной недостаточности.

Результаты исследований показателей про- и антиоксидантной системы у подростков с андрогенной недостаточностью представлены в таблице.

Как видно из таблицы, средние значения показателей СРО у подростков с ГА не имеют достоверных различий с контрольной группой. Однако при индивидуальном анализе установлено, что у 53,7 % пациентов увеличивается концентрация КБ в сыворотке крови, а у трети – ТБК. В то же время, обращает на себя внимание низкий уровень ТБК у 34,0 % мальчиков с андрогенной недостаточностью. Учитывая важную роль процессов СРО в синтезе стероидных гормонов (Владимиров, 2000; Казимирчук, Мальцев, 2004; Hasnis, Reznick, 2003), можно допустить, что снижение интенсивности СРО является отображением угнетения важнейших процессов жизнедеятельности организма и может служить неблагоприятным прогностическим признаком развития различных заболеваний (Корж и др., 2000), в том числе ГА.

Таблица

Содержание показателей СРО и АОЗ у подростков с ГА

Показатели	Контрольная группа		Подростки с ГА	
	n	$M \pm m$ Me	n	$M \pm m$ Me
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	19	$4,44 \pm 0,23$ 4,20	47	$4,68 \pm 0,28$ 4,38
Карбонилированные белки, Ед/мл	51	$0,92 \pm 0,05$ 0,82	54	$1,03 \pm 0,06$ 0,99
Глутатион восстановленный, ммоль/л	25	$0,21 \pm 0,02$ 0,20	54	$0,40 \pm 0,03$ 0,36*
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мин·мл	85	$10,88 \pm 0,28$ 11,00	54	$8,14 \pm 0,46$ 7,55*
Супероксиддисмутазы, Ед/мин·мл	85	$1,45 \pm 0,02$ 1,52	54	$1,44 \pm 0,05$ 1,60
Каталаза, мкмоль/мин·мл	14	$21,04 \pm 0,87$ 21,80	42	$15,88 \pm 1,11$ 16,25*
Коэффициент окислительного стресса, усл. ед.	19	$0,45 \pm 0,03$ 0,44	47	$0,67 \pm 0,05$ 0,60*

Примечание: * - достоверные различия по сравнению с контрольной группой

В отличие от показателей, характеризующих процессы СРО, у мальчиков с ГА регистрируются существенные изменения в состоянии АОЗ, особенно компонентов глутатионовой системы. Как следует из данных в таблице, у подростков с андрогенной недостаточностью регистрируется достоверное увеличение в 2 раза содержания ГВ в цельной крови ($p < 0,0004$). Причем, повышенный уровень одного из основных низкомолекулярных антиоксидантов выявлен у 63,0 % случаев. Одновременно с этим активность ГПО снижается на 25,2 % относительно таковой в контрольной группе ($p < 0,00001$) и угнетение фермента отмечается более, чем у половины подростков с ГА (57,4 %). Обнаружено также угнетение (на 24,6 %) активности антиперекисного фермента каталазы в сыворотке крови ($p < 0,003$), низкий уровень которого наблюдается у 57,1 % подростков с данной патологией.

Доказано, что обезвреживание перекиси водорода и гидроперекисей ненасыщенных жирных кислот осуществляется ферментативными (ГПО и каталаза) и неферментативными (ГВ) звеньями АОЗ (Корж и др., 2007; Ткаченко, Скалецька, 2009; Тяжка, Загородня, 2016). По-видимому, у подростков с андрогенной недостаточностью в условиях низкой активности каталазы и ГПО, несмотря на высокую концентрацию ВГ, обезвреживание токсичных продуктов, образованных на начальных этапах СРО, замедляется, что приводит к возникновению оксидативного стресса, подтверждением чего является увеличенный в 1,5 раза КОС ($p < 0,01$). Выявленные изменения согласуются с данными литературы о том, что дефицит тестостерона приводит к угнетению АОЗ и возникновению оксидативного стресса (Mancini et al. 2008).

Таким образом, в результате анализа полученных данных можно сделать заключение, что андрогенная недостаточность у подростков пубертатного возраста сопровождается дисбалансом процессов СРО и АОЗ. У пациентов с ГА отмечается стимуляция процессов СРО (увеличение КБ и ТБК-активных продуктов), угнетение ферментативного (снижение активности ГПО и каталазы) и компенсаторное увеличение неферментативного звена (ГВ) системы АОЗ.

ВЫВОДЫ

Таким образом, у мальчиков-подростков с ГА регистрируется дисбаланс в соотношении процессов СРО и АОЗ. У трети пациентов увеличивается концентрация ТБК, у половины – повышается уровень КБ и КОС, снижается активность антиперекисных ферментов (ГПО и каталаза). Полученные результаты исследований свидетельствуют о формировании у мальчиков с андрогенной недостаточностью состояния оксидативного стресса, основным инициатором которого является угнетение системы АОЗ.

Выявленные особенности изменений показате-

лей АОЗ у мальчиков в подростковом возрасте позволяют патогенетически обосновать последующую коррекцию и профилактику антиоксидантной недостаточности на начальных этапах ГА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Барабой В. А., Орел В. Э., Карнаух И. М. Перекисное окисление липидов и радиация. – Киев: Научная мысль, 1991. – 256 с.
- Баранов А. А. Состояние здоровья детей Российской Федерации // Педиатрия. – 2012. – № 91 (3). – С. 9–14.
- Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовск. обозреват. журн. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13–19.
- Даренская М. А., Колесникова Л. И., Бардымова Т. П. и др. Закономерности изменений показателей процесса перекисидации липидов у практически здоровых в различные периоды становления репродуктивной системы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 1. – С. 119–122.
- Дубинина Е. Е., Морозова С. Г., Леонова Н. В. и др. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами // Вопросы медицинской химии. – 2000. – Т. 46 (4). – С. 398–409.
- Загарских Е. Ю. Медико-социальные аспекты формирования нарушений репродуктивного потенциала у мальчиков подросткового возраста, проживающих в промышленных центрах // Междунар. эндокрин. журн. – 2011. – № 1 (33). – С. 108–117.
- Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. – М.: МАИК «Наука / Интерпериодика», 2001. – 343 с.
- Казимирчук В. К., Мальцев В. И. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека // Здоров'я України. – 2004. – № 14. – С. 34–36.
- Колесникова Л. И., Сутурина Л. В., Лабыгина А. В. и др. Состояние репродуктивного здоровья, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у подростков, проживающих в крупном промышленном центре Ангарск // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 5 (43). – С. 42–47.
- Корж Е. В., Хиль Ю. Н., Ярцева П. А. О диагностической ценности чрезмерного угнетения процессов перекисного окисления липидов крови // Врач. дело. – 2000. – № 5. – С. 101–103.
- Коржов В. И., Жадан В. Н., Коржов М. В. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты (обзор литературы) // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 3–19.
- Коробейников Э. Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.
- Костюк В. А., Потапович А. К., Ковалева Ж. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы // Вопросы мед. химии. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 83–91.
- Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З. и др. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
- Мишенева В. В., Горюхина Т. А. Наличие глутатиона в нормальных и опухолевых тканях человека и животных // Вопросы

онкологии. – 1968. – Т. 14, № 10. – С. 46–49.

Плехова Е. И. Задержка полового развития // Избранные лекции по клинической андрологии: Монография / Под ред. Е. В. Лучицкого и В. А. Бондаренко. – К. – Харьков. – 2010. – С. 6–34.

Ткаченко Г. М., Скалецька Н. М. Стан прооксидантної та антиоксидантної систем крові дітей, що проживають в екологічно несприятливому регіоні // *Environment & Health*. – 2009. – № 3. – С. 23–26.

Тяжка О. В., Загородня Я. М. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей різного віку // *Перинатологія и педиатрия*. – 2016. – № 2 (66). – с. 101–105.

Abdel-Khalek H. Younesa, Mohammed Essam M. Alib, Essam-Eldeen M. Mohameda et al. Semen parameters, serum testosterone, and oxidative stress in primary and secondary infertile men with varicocele // *Human Andrology*. – 2011. – N 1. – P. 44–47.

Adekola S. A., Charles-Davies M. A., Onifade A. A. et al. Oxidative stress biomarkers and their relationship with testosterone in male auto mechanics in Ibadan, Nigeria // *British Journal of Medicine & Medical Research*. – 2016. – N 12 (9). – P. 1–11.

Alonso Alvarez C., Bertrand S., Faivre B. et al. Testosterone and oxidative stress: the oxidation handicap hypothesis. *Proc Biol Sci* // 2007. – N 274. – P. 819–825.

Busiah K., Belien V., Dallot N. et al. Diagnosis of delayed puberty // *Arch. Pediatr*. – 2007. – Vol. 14, N 9. – P. 1101–1110.

Douglas Popp Marin, Anaysa Paola Bolin, Rita de Cassia Macedo dos Santos et al. Testosterone suppresses oxidative stress in human neutrophils // *Cell Biochem Funct*. – 2010. – N 28. – P. 394–402.

Hasnis E., Reznick A. Z. Antioxydants and healthy aging // *Izrael Med. Assoc. J.* – 2003. – Vol. 5. – P. 368–370.

Klapcinska B., Jagsz S., Sadowska-Krepa E. et al. Effects of castration and testosterone replacement on the antioxidant defense system in rat left ventricle // *J. Physiol. Sci.* – 2008. – N 58. – P. 173–177.

Kolesnikova L. I., Semyonova N. V., Grebenkina L. A. et al. Integral indicator of oxidative stress in human blood // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2014. – N 157(6). – P. 715–717.

Mancini A., Leone E., Festa R. et al. Effects of testosterone on antioxidant systems in male secondary hypogonadism // *J. Androl.* – 2008. – N. 29. – P. 622–629.

Mills G. C. The purification and properties of glutation peroxydase of erythrocytes // *J. Biol. Chem.* – 1959. – Vol. 234, N 3. – P. 502–506.

Mona Abdullah Al-Dameghk. Stress-Induced Changes in Testosterone Secretion in Male Rats: Role of Oxidative Stress and Modulation by Antioxidants // *Open Journal of Animal Sciences*. – 2014. – N. 4 – P. 70–78.