

МАРКЕРЫ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В КРОВИ ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗЫ

MARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN THE WOMEN'S BLOOD OF PRE- AND POSTMENOPAUSAL PERIOD

В. Климович^{1,2}, В. М. Писарук^{1,2}

V. Klimovich^{1,2}, V. M. Pisaryk^{1,2}

¹Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
pisaryk@tut.by

¹Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

Наступление менопаузы сопровождается изменениями в организме женщины. Некоторые из симптомов могут усложнить их повседневную жизнь и даже стать причиной появления различных заболеваний. В последнее время всё больше внимания обращается на благотворное влияние физической активности для минимизирования негативных последствий менопаузы. Это дешёвый, общедоступный и малоинвазивный способ профилактики и лечения проблем, связанных с климактерическим периодом. По результатам работы, представленным в данной статье, установлено, что соотношение маркеров оксидативного стресса и антиоксидантной защиты в крови наиболее благоприятно у женщин в период пре-и постменопаузы, регулярно занимающихся аэробной физической активностью с частотой, равной или превышающей 3 раза в неделю.

The onset of menopause is accompanied by changes in the woman's body. Some of the symptoms can complicate their daily life and even cause the appearance of various diseases. Recently, more and more attention has been paid to the beneficial effects of physical activity to minimize the negative effects of menopause. This is a cheap, publicly available and minimally invasive way to prevent and treat problems associated with menopause. According to the results of the work presented in this article, it was found that the ratio of markers of oxidative stress and antioxidant protection in the blood is most favorable in pre- and postmenopausal women who regularly engage in aerobic physical activity with a frequency equal to or exceeding 3 times a week.

Ключевые слова: менопауза, физическая активность, оксидативный стресс, ТБК-активные продукты, окислительно-модифицированные белки, общая антиоксидантная активность, каталаза, церулоплазмин.

Keywords: menopause, physical activity, oxidative stress, TBA-active products, oxidatively modified proteins, total antioxidant activity, catalase, ceruloplasmin.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2022-2-118-121>

Введение. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, менопауза – это окончательное прекращение менструации из-за потери фолликулярной активности в яичниках, после которой в течение 12 месяцев не было кровотечения. Обычно это происходит у женщин в возрасте от 44 до 56 лет. Исследования показывают, что симптомы надвигающейся менопаузы начинаются в среднем около 47 лет и длятся около 4 лет. В период пременопаузы женщина испытывает различные симптомы, которые появляются спонтанно, но не опасны для жизни. У некоторых из них симптомы легкие, но часто неприятные и могут стать причиной усложнения повседневной жизни женщины. Не все изменения, вызванные менопаузой или старением, можно предотвратить. Тем не менее, можно минимизировать их негативное влияние. С этой целью чаще всего используют гормональную терапию, забывая о благотворном влиянии физических упражнений [1].

Задача физической активности – как можно дольше поддерживать физическую форму и физическую работоспособность на соответствующем психофизическом уровне. Кроме того, систематическая физическая активность должна укреплять мышечную силу, увеличивать аэробные способности и улучшать гибкость, баланс и координацию движений. Поэтому программа упражнений должна включать: упражнения на силу, выносливость и растяжку. Благодаря модификациям, которые физическая активность вносит в организм женщины, легче бороться с ожирением и его последствиями. Физические упражнения снижают риск метаболического синдрома или развивающийся рак груди и эндометрия. Качество жизни, сниженное из-за нарушений, вызванных менопаузой

и процессами старения, повышается у активных людей. Каждой женщине в постменопаузе рекомендуется заниматься физической активностью в свободное время [2].

С увеличением метаболической активности во время упражнений потребление кислорода и электролитов из митохондриальной цепи переноса электронов увеличивается, что, в свою очередь, приводит к производству активных форм кислорода (АФК), включая гидроксильные радикалы, пероксиды и перекись водорода. Многие исследования показывают, что динамическая физическая активность может влиять на баланс между производством и инактивацией АФК. Пожизненные дефекты, вызванные АФК в митохондриях в процессе митохондриального дыхания, оказывают большое влияние на многие механизмы клеточного гомеостаза [3].

Интересным фактом является то, что мышцы женских особей менее чувствительны к повреждению, вызванному АФК, а у животных самки испытывают окислительный стресс из-за физических упражнений только в ограниченной степени или совсем не испытывают. По-видимому, это может быть связано с антиоксидантными свойствами женских половых гормонов, в основном, производных эстрадиола [4].

Биохимические механизмы, благодаря которым ежедневная физическая активность приносит положительные результаты, недостаточно изучены. Отдельная серия упражнений средней интенсивности и большой продолжительности или относительно короткой продолжительности и высокой интенсивности может привести к увеличению содержания маркеров окислительного стресса. Предположительно регулярная физическая активность вызывает адаптивные реакции в репаративной и антиоксидантной системах, и совокупные результаты этих изменений способствуют усилению защиты от АФК и снижению накопления окислительного повреждения [5].

Окислительный стресс – это нарушение баланса между системой антиоксидантной защиты и интенсивностью окислительных процессов, вызывающих АФК. Длительный или повышенный окислительный стресс вреден для клеток, так как он может вызывать необратимые изменения в структуре биологически важных макромолекул – ДНК, белков, липидов и углеводов. Такие изменения приводят к нарушению их биологических функций, а это является причиной нарушения клеточного метаболизма. Дисфункция липидных клеточных мембран может вызывать нарушения метаболических процессов в результате перекисного окисления липидов – быстрого процесса свободнорадикального окисления ненасыщенных липидных кислот в жирах, в котором образуются пероксиды этих соединений. Больше всего перекисному окислению подвержены остатки полиненасыщенных жирных кислот, входящие в состав фосфолипидов, которые являются важным компонентом структуры клеточных мембран. Нарушения в структуре клеточных мембран из-за неэффективности их липидных частей могут вызывать неправильный цикл метаболических процессов, осуществляемых клеткой. Дефекты этого типа являются результатом реакций перекисного окисления липидов, которые отмечаются как быстрый процесс окисления ненасыщенных жирных кислот, содержащихся в липидах, он формируется свободными радикалами кислорода [6].

Таким образом, всё вышесказанное обусловило актуальность и позволило сформулировать цель настоящей работы – изучить влияние физической активности на изменение физиологических и биохимических показателей у женщин в постменопаузе, занимающихся физической активностью и у физически неактивных женщин.

Для достижения поставленной цели решались задачи по оценке и сравнению физически активных и неактивных женщин в период пре- и постменопаузы по следующим показателям в эритроцитах и плазме крови:

- 1) уровень ТБК-активных продуктов;
- 2) уровень альдегидных производных окислительно-модифицированных белков;
- 3) уровень кетонных производных окислительно-модифицированных белков;
- 4) уровень общей антиоксидантной активности;
- 5) активность каталазы;
- 6) уровень церулоплазмينا.

Материалы и методы исследования. Оценка концентрации маркеров окислительного стресса и антиоксидантной защиты проведена у 135 женщин в возрасте от 35 до 72 лет, проживающих в Среднем Поморье (Поморское Воеводство, Республика Польша). Разрешение на проведение исследования выдано биоэтической комиссией в Кошалине.

На основании представленных лабораторных исследований из числа добровольцев были отобраны здоровые люди, а также проведено интервью-анкетирование на предмет наличия болезней, болезней в семье, физической активности и курения.

Все женщины были разделены на 4 группы:

I – 33 здоровых женщины в пременопаузе (возраст 35-50 лет), физически активные.

II – 35 здоровых женщин в пременопаузе (возраст 36-51 год), физически малоподвижные.

III – 30 здоровых женщин в постменопаузе (возраст 55-71 год), физически активные.

IV – 37 здоровых женщин в постменопаузе (возраст 33-72 года), физически малоподвижные.

Группы женщин, обозначенные как физически активные, принимали участие в организованной форме аэробной физической активности с частотой, равной или превышающей 3 раза в неделю в течение как минимум 6 недель до исследования.

Анализ уровня маркеров оксидативного стресса и антиоксидантной защиты в крови женщин выбранных групп:

1. Определение концентрации продуктов перекисного окисления липидов 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Это измерение предназначено для определения уровня малонового диальдегида (МДА), который является конечным продуктом окислительных изменений липидов, вызванных окислительным стрессом. Он используется,

чтобы убедиться в усилении перекисного окисления липидов. Окрашенный продукт данной реакции определяли с помощью 2-тиобарбитуровой кислоты (ТБК).

2. Определение уровня альдегидных и кетонных производных в соединениях аминокислотных остатков белков (ОМБ). Окислительная модификация белков (ОМБ) вызывает фрагментацию или денатурацию белков с частичной или полной потерей их функции. Скорость ОМБ оценивали по реакции образующихся производных карбониламинокислоты с 2,4-динитрофенилгидразином.

3. Определение уровня общей антиоксидантной активности (ОАА). Общая антиоксидантная способность (ОАА) оценивается после накопления в модельной системе конечного продукта процессов перекисного окисления липидов – ТБК и МДА. Все ферментные анализы проводили при $22 \pm 0,5^\circ\text{C}$ с использованием спектрофотометра Specol 11 (Carl Zeiss Jena, Австрия) в двух экземплярах.

4. Определение активности каталазы (КАТ, Е.С.1.11.1.6) проводилось путем измерения уменьшения H_2O_2 в реакционной смеси.

5. Определение уровня церулоплазмينا (СР, Е.С.1.16.3.1) проводилось спектрофотометром при длине волны $\lambda = 540 \text{ нм}$.

6. Исследование осмотической резистентности эритроцитов проводилось по методу Дэйта и Льюиса путём оценки чувствительности эритроцитов к лизису в результате изменения концентрации NaCl в гипотоническом растворе.

Статистический анализ был проведен с помощью стандартного пакета STATISTICA 8.0. Достоверность различия показателей сравниваемых групп оценивалась на уровне 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. Одна из важных причин негативных последствий и осложнений после наступления менопаузы – перекисное окисление липидов (ПОЛ). Об интенсивности процедур ПОЛ косвенно можно судить по количеству активных продуктов ТБК. Первичные продукты ПОЛ (гидропероксиды липидов) нестабильны и быстро разлагаются с образованием вторичных продуктов ПОЛ: альдегидов, кетонов, спиртов, эпоксидов. Среди них наиболее известен малоновый диальдегид, который является основным компонентом группы так называемых ТБК-активных веществ: всех тех веществ, которые взаимодействуют с 2-тиобарбитуровой кислотой. При попадании в организм ксенобиотиков, как правило, развиваются патологические процессы, при которых повышается перекисное окисление липидов (ПОЛ) и уровень ТБК-активных продуктов [7].

В эритроцитах крови физически неактивных женщин наибольшее содержание ТБК-активных продуктов было выявлено в период постменопаузы. В группе активных женщин содержание ТБК-активных продуктов в эритроцитах также было самым высоким в постменопаузе. Сравнивая женщин, неактивных и активных физически, в период пременопаузы, наблюдалось уменьшение ТБК-активных продуктов. Такие же изменения были показаны при сравнении женщин, физически неактивных и активных, в период постменопаузы.

В плазме крови женщин, неактивных физически, обнаружен самый высокий уровень ТБК-активных продуктов в пременопаузе. У женщин, активных физически, в свою очередь, наибольший уровень ТБК-активных продуктов в плазме крови был показан в период постменопаузы. Сравнивая группу физически неактивных женщин с активными в период пременопаузы, определено повышение уровня ТБК-активных продуктов. При сравнении женщин в постменопаузе наблюдались закономерные изменения.

Высокое содержание альдегидных производных окислительно-модифицированных белков в эритроцитах крови физически неактивных женщин было зафиксировано в период постменопаузы. В эритроцитах крови физически активных женщин высшее содержание альдегидных производных ОМБ также наблюдалось в периоде постменопаузы. Сравнивая в пременопаузе физически неактивных женщин с физически активными, показано уменьшение содержания альдегидных производных окислительно-модифицированных белков. Такие же изменения зафиксированы в период постменопаузы.

В плазме крови женщин, неактивных физически, высший уровень альдегидных производных ОМБ было показано в период постменопаузы. У женщин, совершающих умеренные физические нагрузки, уровень альдегидных производных окислительно-модифицированных белков также был выше в постменопаузальный период. Сравнивая группы женщин в пременопаузе, физически активных и неактивных, было отмечено понижение уровня альдегидных производных ОМБ. Схожие изменения наблюдались при сравнении данных групп женщин в период постменопаузы.

Высокое содержание кетонных производных окислительно-модифицированных белков в эритроцитах крови физически неактивных женщин было показано в период постменопаузы. То же самое наблюдалось у женщин, активных физически – самый высокий уровень кетонных производных ОМБ отмечен в период постменопаузы. Если сравнивать в период пременопаузы группы женщин, неактивных и активных физически, то наблюдается увеличение содержания кетонных производных окислительно-модифицированных белков. При сравнении данных групп женщин в постменопаузальный период отмечены аналогичные изменения кетонных производных ОМБ в эритроцитах крови.

В плазме крови женщин, неактивных физически, отмечен наивысший уровень кетонных производных ОМБ в период постменопаузы. У женщин, активных физически, также высший уровень кетонных производных окислительно-модифицированных белков показан в период постменопаузальный. Сравнивая между собой в период пременопаузальный группы женщин, неактивных и активных физически, наблюдалось уменьшение уровня кетонных производных ОМБ. При сравнении этих групп женщин в период постменопаузы

также выявлено понижение содержания кетонных производных окислительно-модифицированных белков в плазме крови.

У женщин, неактивных физически, в эритроцитах крови показан высокий процент общей антиокислительной активности в периоде постменопаузы. В эритроцитах крови физически активных женщин самый высокий процент ОАА был выявлен в постменопаузе. Если сравнивать между собой группу физически неактивных женщин и физически активных женщин в период пременопаузы, то видно, что процент общей антиокислительной активности повышается. То же самое наблюдалось при сравнении женщин, неактивных и активных физически, в период постменопаузы – процент ОАА в эритроцитах крови увеличивается.

В плазме крови физически неактивных женщин самый высокий процент ОАА был отмечен в период постменопаузальный. Наивысший процент общей антиокислительной активности у физически активных женщин показан в постменопаузе. Сравнивая в период пременопаузы группу женщин, неактивных физически, и группу женщин, активных физически, наблюдалось повышение процента ОАА. Схожие изменения были отмечены при сравнении групп женщин, неактивных и активных физически, в постменопаузальный период.

В эритроцитах крови женщин, неактивных физически, наивысшая активность каталазы была выявлена в период пременопаузы. Высокая активность каталазы в эритроцитах крови физически активных женщин наблюдалась в периоде постменопаузальном. Если сравнивать физически неактивных и активных женщин в период пременопаузы, то видно, что активность каталазы повышается. Аналогичные изменения были показаны при сравнении данных групп женщин в период постменопаузы.

В эритроцитах крови физически неактивных женщин высокий уровень церулоплазмينا был отмечен в постменопаузальный период. У женщин, активных физически, в эритроцитах крови самый высокий уровень церулоплазмينا также был выявлен в постменопаузальный период. При сравнении физически неактивных и физически активных женщин в период пременопаузы показано увеличение содержания церулоплазмينا. Сравнивая те же группы женщин в период постменопаузы, отмечены аналогичные изменения – уровень церулоплазмينا повышается.

Заключение. Результаты проведенного исследования показывают необходимость изучения влияния физической активности на изменения физиологических и биохимических показателей у женщин в постменопаузе; а также ее влияние на параметры оксидативного стресса. Вовремя найденные нарушения в системе перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты дают возможность провести мероприятия по их коррекции с целью профилактики негативных последствий менопаузы.

Менопауза – естественный процесс для каждой женщины. Психические и физические изменения, сопровождающие этот процесс, могут произойти намного раньше и продолжаться долгое время после менопаузы. У одних женщин симптомы легкие, у других – тяжелые. Физические упражнения благотворно влияют на изменения в организме женщины после менопаузы. Они помогают значительно снизить концентрацию триглицеридов, уровень глюкозы и инсулина. Благодаря им снижается артериальное давление и индекс массы тела. Они благотворно влияют на усиление мозгового кровообращения и концентрацию фракций холестерина ЛПВП. Средняя плотность костной ткани у тренирующихся людей выше, чем у неактивных людей. Благодаря модификациям, вносимым физической нагрузкой в организм женщины, легче бороться с ожирением, остеопорозом и их последствиями. Физические упражнения снижают риск метаболического синдрома, рака груди и рака эндометрия. У активных людей повышается качество жизни, сниженное из-за нарушений, вызванных менопаузой и процессами старения. Всем женщинам в постменопаузе рекомендуется заниматься умеренной физической активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guérin E. Physical activity and perceptions of stress during the menopause transition / E. Guérin [et al.] // J. Health Psychol. – 2019. – P. 799–811.
2. Grindler N.M., Santoro N.F. Menopause and exercise / N.M. Grindler, N.F. Santoro // Menopause. – 2015. – P. 1351–1358.
3. Shadel G.S., Horvath T.L. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis / G.S. Shadel, T.L. Horvath // Cell. – 2015. – P. 560–569.
4. Persky A.M. Protective effect of estrogens against oxidative damage to heart and skeletal muscle *in vivo* and *in vitro* / A.M. Persky [et al.] // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 2000. – P. 59–66.
5. Asami S. Effects of forced and spontaneous exercise on 8-hydroxydeoxyguanosine levels in rat organs / S. Asami [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1998. – P. 678–682.
6. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine / H. Sies // Redox Biol. – 2015. – P. 180–183.
7. Afanasev I. Detection of superoxide in cells, tissues and whole organisms. Front. Biosci. (Elite Ed.), – 2009. – 1: P. 153–160.