

## ПАРАМЕТРЫ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Семёнова Н.В.<sup>1</sup>, Мадаева И.М.<sup>1</sup>, Даренская М.А.<sup>1</sup>, Гаврилова О.А.<sup>1</sup>, Колесникова Л.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, e-mail: natkor\_84@mail.ru

Проведено проспективное нерандомизированное исследование с участием 82 женщин, у которых были оценены параметры липидного обмена и процессов липопероксидации. После общеклинического обследования в соответствии с гинекологическим статусом женщины были разделены на три группы – репродуктивный возраст, перименопауза, постменопауза. Параметры липидного профиля определяли ферментативным методом с расчетом коэффициента атерогенности; субстраты и продукты процессов липопероксидации определяли спектрофлуорофотометрическими методами. Статистический анализ был выполнен с использованием непараметрических критериев. У женщин в перименопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного возраста отмечено повышение уровней триглицеролов на 90% ( $p<0,05$ ), холестерина липопротеидов очень низкой плотности на 110% ( $p<0,05$ ), субстратов с сопряженными двойными связями на 27% ( $p<0,05$ ), активных продуктов тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП) на 25% ( $p<0,05$ ) при снижении уровней кетодиенов – сопряженных триенов (КД-СТ) на 46% ( $p<0,05$ ) с последующим повышением уровней общего холестерина на 22% ( $p<0,05$ ), холестерина липопротеидов низкой плотности на 40% ( $p<0,05$ ), КД-СТ на 100% ( $p<0,05$ ) и снижении ТБК-АП на 22% ( $p<0,05$ ) в постменопаузальном периоде. Значение коэффициента атерогенности выше у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного возраста ( $p<0,05$ ).

Ключевые слова: липидный обмен, липопероксидация, климактерический период.

## PARAMETERS OF LIPID PROFILE AND LIPID PEROXIDATION IN CLIMACTERIC WOMEN

Semenova N.V.<sup>1</sup>, Madaeva I.M.<sup>1</sup>, Darenskaya M.A.<sup>1</sup>, Gavrilova O.A.<sup>1</sup>, Kolesnikova L.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSPSI «Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems», Irkutsk, e-mail: natkor\_84@mail.ru

82 women participated in this study. All women were divided into three groups - reproductive age, perimenopause, postmenopause. Lipid metabolism and lipid peroxidation processes parameters were assessed. Lipid metabolism parameters were determined by the enzymatic method with the subsequent calculation of the coefficient of atherogenicity; lipid peroxidation substrates and products were determined by spectrophotometric methods. Statistical analysis was performed using nonparametric criteria. In perimenopausal women as compared to women of reproductive age was found an increase in triglycerol by 90% ( $p<0.05$ ), cholesterol of very low density lipoproteins by 110% ( $p<0.05$ ), substrates with conjugated double bonds by 27% ( $p<0.05$ ), active products of thiobarbituric acid (TBARS) levels by 25% ( $p<0.05$ ) with decreasing ketodienes-conjugated trienes levels (CD-CT) by 46% ( $p<0.05$ ), followed by an increase in total cholesterol by 22% ( $p<0.05$ ), cholesterol of low density lipoproteins by 40% ( $p<0.05$ ), CD-CT levels by 100% ( $p<0.05$ ) and decrease TBARS by 22% times ( $p<0.05$ ) in postmenopausal women. The value of the atherogenicity coefficient is higher in postmenopausal women as compared to women of reproductive age ( $p<0.05$ ).

Keywords: lipid metabolism, lipid peroxidation, climacteric.

В жизни каждой женщины наступает климактерический период, который, с одной стороны, представляет собой нормальный физиологический процесс, а с другой – является критическим периодом. Причиной этого служит инволюционная гормональная перестройка, способствующая развитию целого ряда расстройств, что значительно ухудшает общее самочувствие и снижает качество жизни данной когорты населения. Вследствие развития во время и после наступления менопаузы гипоэстрогении могут возникнуть дислипидемия и интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1], что при недостаточной работе системы антиоксидантной защиты организма

способствует развитию окислительного стресса, вовлекающегося в патогенез целого ряда патологических процессов [2, 3]. К настоящему времени дискутируется вопрос о развитии окислительного стресса с возрастом, что связано с неоднозначностью результатов исследований по данному вопросу, в том числе и на женщинах менопаузального возраста [4-6].

**Цель работы** – оценка параметров липидного профиля и процессов липопероксидации у женщин в разных фазах климактерического периода.

#### **Материалы и методы исследования**

В исследовании в качестве добровольцев приняли участие 82 женщины, проживающие в г. Иркутске. Каждая женщина подписала информированное согласие на участие в проводимом исследовании, протокол которого был одобрен Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Результаты клинико-anamnestического обследования позволили разделить обследуемых на три группы:

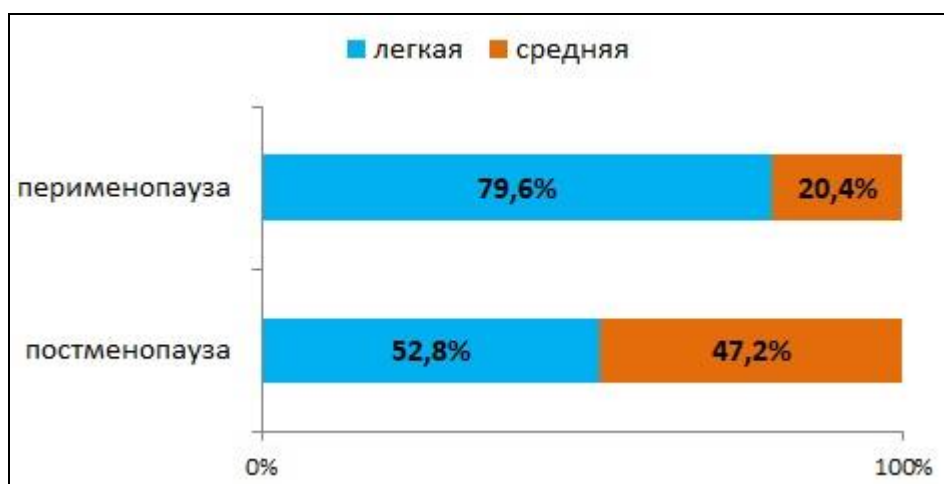
– **контроль** (n=37). Критериями включения в группу контроля явились репродуктивный возраст (19–44 года) и регулярный менструальный цикл. Среднее значение возраста в данной группе составило  $26,31 \pm 0,27$  лет, индекс массы тела (ИМТ)  $23,34 \pm 1,21$  кг/м<sup>2</sup>;

– **перименопаузальный период** (n=19). Среднее значение возраста в данной группе составило  $49,08 \pm 2,84$  лет, ИМТ –  $27,18 \pm 4,58$  кг/м<sup>2</sup>;

– **постменопаузальный период** (n=26). Среднее значение возраста в данной группе составило  $57,16 \pm 1,12$  лет, ИМТ –  $27,96 \pm 3,57$  кг/м<sup>2</sup>.

При проведении исследования были использованы следующие критерии исключения: заболевания эндокринного генеза, ожирение, обострение хронических заболеваний, применение комбинированных оральных контрацептивов в группе женщин репродуктивного возраста, применение заместительной гормональной терапии в группах пери- и постменопаузы, преждевременная ранняя менопауза, хирургическая менопауза.

Выраженность климактерического синдрома определялась количественной оценкой с использованием модифицированного менопаузального индекса Купперман–Уваровой (1983). Полученные результаты представлены на рисунке 1.



*Рис. 1. Сравнительная оценка тяжести климактерического синдрома между обследуемыми группами*

Забор крови для исследования липидного профиля и процессов липопероксидации осуществляли из локтевой вены в раннее утреннее время, натощак. У женщин, включенных в контрольную группу, забор крови осуществляли с 3-го по 8-й день менструального цикла. Параметры липидного обмена определяли согласно рекомендациям В.С. Камышникова (2009) на анализаторе BTS-330 (Испания) с использованием коммерческих наборов Bio Systems (Испания). Субстратное обеспечение процессов липопероксидации и содержание продуктов ПОЛ определяли согласно стандартным методикам [2] на спектрофлюорофотометре «Shimadzu RF-1501» (Япония) и спектрофотометре «Shimadzu RF-1650» (Япония).

Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы «Statistica 6.1». Оценка на нормальность распределения количественных признаков показала неправильное распределение, вследствие чего для анализа различий между группами были применены непараметрические критерии, а именно Mann–Whitney Test; Kolmogorov–Smirnov Two-Sample Test; Wald – Wolfowitz Runs Test.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Результаты исследования состояния липидного обмена у женщин в зависимости от фазы климактерического периода представлены на рисунке 2.

У женщин перименопаузального периода по сравнению с группой контроля отмечено повышение содержания в сыворотке крови концентраций ТГ на 90% ( $p < 0,05$ ) и ХСЛПОНП на 110% ( $p < 0,05$ ). В постменопаузальном периоде по сравнению с контрольной группой выше содержание ОХС на 32% ( $p < 0,05$ ), ТГ на 128% ( $p < 0,05$ ), ХСЛПНП на 46% ( $p < 0,05$ ) и ХСЛПОНП на 155% ( $p < 0,05$ ). Наравне с этим у женщин в постменопаузе по сравнению с группой перименопаузального периода отмечено более высокое содержание ОХС и

ХСЛПНП (на 22% ( $p < 0,05$ ) и 40% ( $p < 0,05$ ) соответственно).

Полученные в ходе проведенного исследования результаты согласуются с данными J.F. Machi с соавт. (2016), которые в эксперименте на крысах показали максимальное содержание ОХС и ХСЛПНП как в позднем перименопаузальном периоде, так и в ранней постменопаузе. Более того, исследователями был продемонстрирован высокий уровень ТГ, свидетельствующий о постепенном их повышении в процессе репродуктивного старения женского организма [7]. Это может быть следствием развивающегося при наступлении

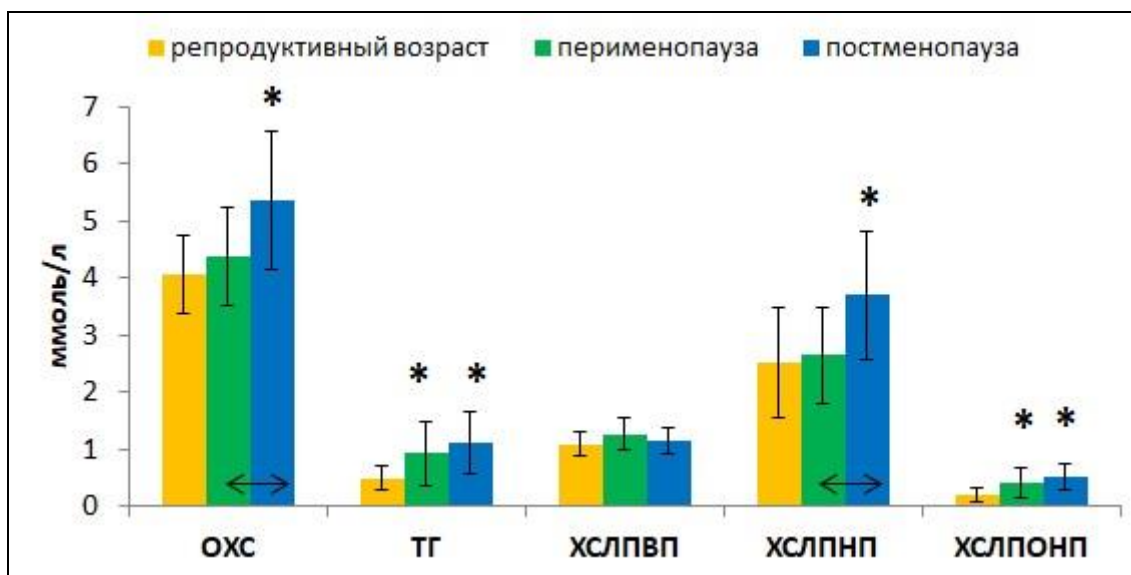


Рис. 2. Показатели липидного обмена в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста и в климактерическом периоде

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с контролем, ↔ – статистически значимые различия между пери- и постменопаузой.

менопаузы дефицита эстрогенов, приводящего к изменению функции щитовидной железы и увеличению содержания андрогенов и лептина [1]. В исследовании на человеке также было продемонстрировано повышение уровня ОХС и ХСЛПНП как в перименопаузе, так и в постменопаузе при снижении уровня ХСЛПВП. При этом уровень ТГ не отличался от значений репродуктивного возраста [5]. Анализ содержания ХСЛПВП при репродуктивном старении женского организма показал неоднозначность полученных к настоящему времени данных. Так, одни результаты свидетельствуют о постепенном снижении данной фракции холестерина в постменопаузе [5], другие демонстрируют постепенное увеличение их уровня в период между пременопаузой и поздней перименопаузой с последующим снижением в постменопаузальном периоде [8]. Повышенное значение КА у женщин в постменопаузе может свидетельствовать о возможном риске развития заболеваний сердечно-сосудистой системы в данной фазе климактерия. Согласно анализу медицинской документации частота

сердечно-сосудистой патологии у женщин в данном исследовании составила 22,9%, что статистически значимо выше по сравнению со значениями контроля.

Выявленные нарушения липидного обмена у женщин в климактерическом периоде способствуют интенсификации процессов ПОЛ. В ходе настоящего исследования было выявлено значимое увеличение уровня субстратного обеспечения процессов ПОЛ как в перименопаузе, так и в постменопаузе (на 27% ( $p < 0,05$ ) и 47% ( $p < 0,05$ ) соответственно) по сравнению с женщинами репродуктивного возраста (рис. 3). При этом в перименопаузе выявлено снижение содержания вторичных продуктов липопероксидации КД-СТ на 46% ( $p < 0,05$ ) и повышение содержания ТБК-АП на 25% ( $p < 0,05$ ), а в постменопаузе – повышение содержания ДК на 27% ( $p < 0,05$ ) при уровне высокотоксичных ТБК-АП, равном контрольным значениям. При сравнении показателей ПОЛ между фазами климактерического периода статистически значимые различия выявлены в более высоком содержании КД-СТ (на 100% ( $p < 0,05$ )) и меньшем содержании ТБК-АП (на 22% ( $p < 0,05$ )) у женщин в постменопаузе по сравнению с перименопаузальным периодом.

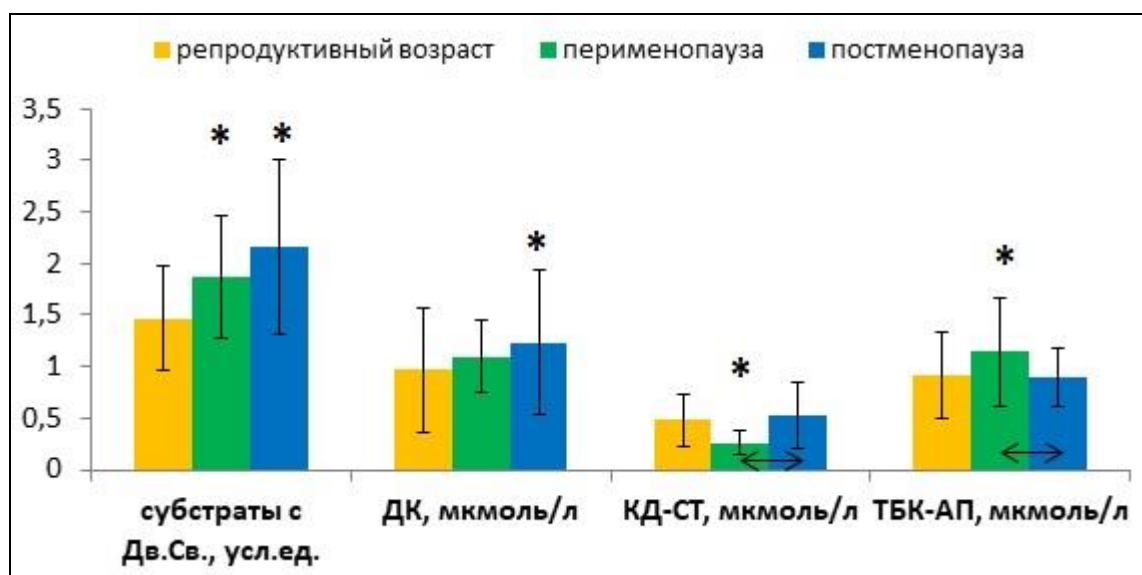


Рис. 3. Субстратное обеспечение и продукты ПОЛ в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста и в климактерическом периоде

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с контролем,  $\longleftrightarrow$  – статистически значимые различия между пери- и постменопаузой.

Выявленные в ходе проведенного корреляционного анализа функциональные взаимосвязи прямой направленности между показателями липидного профиля и процессов ПОЛ свидетельствуют о физиологичности как липидного обмена, так и процессов липопероксидации, однако потеря корреляций между субстратами с Дв.Св. и ХСЛПОНП, а также ТГ в группе постменопаузальных женщин свидетельствует о нарушении липидного

метаболизма с возрастом (табл. 1).

Таблица 1

Функциональные взаимосвязи между параметрами липидного профиля и процессов ПОЛ в исследуемых группах

Корреляционная связь	Контроль	Перименопауза	Постменопауза
ОХС – ТГ	+0,64	+0,42	+0,48
ОХС – ХСЛПОНП	+0,51	+0,42	+0,48
ОХС – ХСЛПНП	+0,89	+0,85	+0,96
ТГ – субстраты с Дв.Св.	+0,49	+0,44	
ТГ – ДК	+0,58	+0,38	
ХСЛПОНП – субстраты с Дв.Св.	+0,49	+0,44	
ХСЛПОНП – ДК	+0,58	+0,38	
Субстраты с Дв.Св. – ДК	+0,77	+0,83	+0,85
Субстраты с Дв.Св. – КД-СТ	+0,57	+0,52	+0,53
ДК – КД-СТ	+0,67	+0,53	+0,34
КД-СТ – ТБК-АП	0,78	+0,57	
ДК – ТБК – АП		+0,52	

Интенсификация процессов ПОЛ у женщин в климактерии может быть следствием не только гипоестрогении, но и возрастного снижения в организме уровня компонентов системы антиоксидантной защиты, таких как  $\alpha$ -токоферол, ретинол, мелатонин [9, 10], что в свою очередь приводит к дисбалансу в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» и развитию окислительного стресса. В настоящее время дискутируется вопрос о том, какую роль выполняют эстрогены в женском организме при старении. Одними работами продемонстрирована их прооксидантная роль и высказано предположение, что у женщин репродуктивного возраста эстрогены оказывают влияние на NO-синтазу, продуктом действия которой является оксид азота, в то время как у менопаузальных женщин этим продуктом является супероксид в связи с возрастным недостатком предшественника оксида азота – L-аргинина [11]. Об антиоксидантных свойствах эстрогенов свидетельствуют данные, полученные в исследованиях по длительному применению заместительной терапии эстрогенами у женщин постменопаузального возраста [12].

Результаты исследования Abdul-Rasheed O.F. с соавт. (2010) свидетельствуют о повышенном уровне конечных продуктов липопероксидации при переходе от перименопаузы к постменопаузе [4]. Другими исследователями на основании выявленной

положительной корреляции между активностью  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и содержанием активных метаболитов кислорода у пременопаузальных женщин высказано предположение об их большей восприимчивости к развитию окислительного стресса по сравнению с постменопаузальными [13]. В пользу этого свидетельствуют и результаты исследования V.J. Victorino с соавт. (2013), где у постменопаузальных женщин в сравнении с женщинами репродуктивного возраста показаны более высокий уровень общего антиоксидантного статуса и более низкие уровни продуктов липопероксидации при равных значениях конечных продуктов ПОЛ, нитритов и продуктов окисления белков [6], что согласуется с результатами настоящего исследования. В пользу полученных результатов свидетельствует одно из заключений отечественной научной литературы, по которому в не имеющих возрастных патологических состояний органах и тканях происходит возрастное снижение активности ферментативных и неферментативных компонентов системы АОЗ, что, возможно, является отражением снижения интенсивности окислительного метаболизма при старении. Однако наличие любого заболевания либо не меняет активности компонентов системы АОЗ, либо способствует незначительному ее повышению, тем самым являясь свидетельством интенсификации свободнорадикальных процессов [14]. При сравнении структуры соматической патологии между группами женщин перименопаузального и постменопаузального периода не было найдено достоверно значимых различий (пищеварительная система – 20,6% и 20,7%; мочевыделительная система – 5,9% и 13,8%; опорно-двигательная система – 11,8% и 13,8%; сердечно-сосудистая система – 26,5% и 34,5%; репродуктивная система – 61,8% и 48,3% соответственно). Следует отметить исследование Подгорновой Н.А. с соавт. (2010), в результате которого на основании анализа параметров процессов липопероксидации у женщин в динамике климактерия был сделан следующий вывод, представляющий собой прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома: если у женщины в перименопаузе отмечаются признаки окислительного стресса, то в постменопаузе она имеет повышенный риск развития климактерического синдрома [15].

### **Заключение**

Проведенное исследование свидетельствует о развитии дислипотеидемии у женщин по мере прогрессирования климактерического синдрома, что способствует увеличению субстратного обеспечения для процессов липопероксидации с накоплением высокотоксичных ТБК-АП в перименопаузальном периоде.

*Исследование выполнено при поддержке Совета по грантам Президента РФ (МК–3615.2017.4).*

## Список литературы

1. Ельчанинов Д.В. Атерогенные нарушения у женщин с климактерическим синдромом в ранний период постменопаузы и их динамика на фоне лечения фитогормонами / Д.В. Ельчанинов // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5237> (дата обращения: 27.07.2018).
2. Kolesnikova L.I., Semenova N.V., Grebenkina L.A., Darenskaya M.A., Suturina L.V., Gnusina S.V. Integral indicator of oxidative stress in human blood. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2014, vol. 157, no. 6, pp. 715–717.
3. Kolesnikova L.I., Grebenkina L.A., Vlasov B.Y., Darenskaya M.A., Labygina A.V., Dolgikh M.I. Metabolic role of lipid peroxidation processes and antioxidant defense system in the pathogenesis of hypothalamic syndrome. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2014, vol. 156, no. 3, pp. 303–305.
4. Abdul-Rasheed O.F., Al-Shamma G.A., Zillo B.H. Serum  $\gamma$ -glutamyltransferase as oxidative stress marker in pre- and postmenopausal Iraqi women. *Oman Medical Journal*, 2010, vol. 25, no. 4, pp. 286–288.
5. Taleb-Belkadi O., Chaib H., Zemour L., Azzedine F., Belkacem C., Khedidja M. Lipid profile, inflammation, and oxidative status in peri- and postmenopausal women. *Gynecological Endocrinology*, 2016, vol. 32, no. 12, pp. 982–985.
6. Victorino V.J., Panis C., Campos F.C., Cayres R.C., Colado-Simao A.N., Oliveira S.R., Herrera A.C.S.A., Cecchini A.L., Cecchini R. Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women. *Age (Dordr)*, 2013, vol. 35, pp. 1411–1421.
7. Machi J.F., Dias Dda S., Freitas S.C., de Moraes O.A., da Silva M.B., Cruz P.L., Mostarda C., Salemi V.M., Morris M., De Angelis K., Irigoven M.C. Impact of aging on cardiac function in a female rat model of menopause: role of autonomic control, inflammation, and oxidative stress. *Clinical Interventions in Aging*, 2016, vol. 11, pp. 341–350.
8. Hall G., Collins A., Csemiczky G., Landgren B-M. Lipoproteins and BMI: a comparison between women during transition to menopause and regularly menstruating healthy women. *Maturitas*, 2002, vol. 41, no. 3, pp. 177–185.
9. Kolesnikova L., Semenova N., Madaeva I., Suturina L., Solodova E., Grebenkina L., Darenskaya M. Antioxidant status in peri- and postmenopausal women. *Maturitas*, 2015, vol. 81, no. 1, pp. 83–87.
10. Kolesnikova L., Madaeva I., Semenova N., Suturina L., Berdina O, Sholokhov L., Solodova E. Pathogenic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2013, vol. 156, no. , pp. 104–106.



11. White R.E., Gerrity R., Barman S.A., Han J. Estrogen and oxidative stress: a novel mechanism that may increase the risk for cardiovascular disease in women. *Steroids*, 2010, vol. 75, pp. 788–793.
12. Darabi M., Ani M., Movahedian A., Zarean E., Panjehpour M., Rabbani M. Effect of hormone replacement therapy on total serum anti-oxidant potential and oxidized LDL/Я2-glycoprotein I complexes in postmenopausal women. *Endocrinology Journal*, 2010, vol. 57, no. 12, pp. 1029–1034.
13. Chen J-T., Kotani K. Serum  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase and oxidative stress in subjectively healthy women: an association with menopausal stages. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2016, vol. 28, no. 4, pp. 619–624.
14. Кольтовер В.К. Свободнорадикальная теория старения: исторический очерк // *Успехи геронтологии*. – 2000. – № 4. – С. 33–40.
15. Подгорнова Н.А. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома / Н.А. Подгорнова, Г.О. Гречканев // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2010. – № 2. – С. 13–15.