

АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС У ПОДРОСТКОВ ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ОЖИРЕНИИ

Никитина О.А., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Семёнова Н.В., Лесная А.С.,
Прохорова Ж.В., Колесникова Л.И.

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, e-mail: olga_tolpygina@mail.ru

В настоящее время проблема недостатка антиоксидантов как никогда актуальна, особенно у детей с ожирением, поскольку имеется ряд особенностей в течении и лечении данной патологии. Рядом исследователей доказана связь заболевания с развитием окислительного стресса и истощением антиоксидантной защиты организма. Цель исследования – изучить параметры антиоксидантного статуса в крови подростков с ожирением. Проведено ретроспективное исследование с участием 113 подростков, изучаемый контингент детей был разделен на две группы в зависимости от пола, затем на две подгруппы – контроль и ожирение. Нами оценивались уровни витамина А, витамина Е, восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатионов, а также активность супероксиддисмутазы (СОД). В ходе лабораторного обследования нами были обнаружены достоверно значимые различия в содержании показателей антиоксидантного статуса как в группе девушек с ожирением, так и в группе юношей с ожирением по сравнению со значениями контрольной группы. Установлено, что в крови у мальчиков-подростков достоверно снижена активность СОД (в 1,1 раза) при одновременном повышении уровней жирорастворимых витаминов. У девочек-подростков установлено достоверное повышение концентрации ретинола (в 1,6 раза) по сравнению с контролем. И у мальчиков, и у девочек прослеживается достоверное увеличение в крови уровня окисленной формы глутатиона. При развитии ожирения у подростков необходимо исследовать параметры антиоксидантного статуса. Комплексный подход позволит правильно подобрать методы коррекции избыточной массы тела.

Ключевые слова: ожирение, подростки, антиоксиданты, антиоксидантный статус, витамины, глутатион.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента РФ (НШ-3382.2022.1.4).

ANTIOXIDANT STATUS IN ADOLESCENTS WITH IDIOPATHIC OBESITY

Nikitina O.A., Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Semenova N.V., Lesnaya A.S.,
Prokhorova Z.V., Kolesnikova L.I.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, the Russian Federation, Irkutsk, e-mail: olga_tolpygina@mail.ru

Currently, the problem of lack of antioxidants is more relevant than ever, especially in obese children, since there are a number of features in the course and treatment of this pathology. Many researchers have proven the relationship of the disease with the development of oxidative stress and the depletion of the body's antioxidant defenses. The aim of the study was to study the parameters of the antioxidant status in the blood of obese adolescents. A retrospective study was conducted with the participation of 113 adolescents, the study group of children was divided into two groups depending on gender, then into two subgroups - control and obesity. We assessed the levels of vitamin A, vitamin E, reduced (GSH) and oxidized glutathione (GSSG), as well as superoxide dismutase (SOD) activity. In the course of a laboratory examination, we found significantly significant differences in the content of antioxidant status indicators both in the group of obese girls and in the group of boys compared with the indicators of the control group. It was found that in the blood of adolescent boys, SOD activity was significantly reduced by 1.1 times against the background of a significant increase in the levels of fat-soluble vitamins compared with the control group. In both boys and girls, there is a significant increase in the level of the oxidized form of glutathione in the blood. In adolescent girls, a significant increase in the concentration of retinol by 1.6 times was found compared to the control. With the development of obesity in adolescents, it is necessary to study the parameters of the antioxidant status. An integrated approach will allow you to choose the right methods for correcting overweight.

Keywords: obesity, adolescents, antioxidants, antioxidant status, vitamins, glutathione.

The study was carried out with the financial support of the Presidential Grants Council (NSC-3382.2022.1.4).

В стратегии развития медицинской науки в нашей стране на период до 2025 года одной из главных задач, стоящих перед российским здравоохранением, стало «развитие системы мер по снижению рисков для здоровья населения и формирования здорового образа жизни у граждан Российской Федерации». Помимо развития основных направлений, сформированных в данном представлении, большое внимание уделяется и «стимулированию сознательной, целенаправленной работы самого человека по восстановлению и развитию жизненных ресурсов, по принятию на себя ответственности за собственное здоровье, чтобы здоровый образ жизни стал естественной потребностью» [1].

С каждым годом все большее значение приобретает проблема детского и подросткового ожирения. Среди обменных нарушений оно возглавляет ведущие позиции, приводя к развитию серьезных осложнений в будущем [2].

Нарушение баланса между потребляемыми и расходуемыми калориями может определять начало формирования и дальнейшего развития избыточного веса и ожирения. Нерациональное питание, большие объемы пищи, повышенное содержание в ней вредных жиров и углеводов, а также низкое содержание полезных и необходимых витаминов, микро- и макроэлементов приводят к усугублению состояния [3, 4, 5].

Детское и подростковое ожирение из года в год остается одной из наиболее значимых проблем системы здравоохранения. По оценкам Международной ассоциации по изучению ожирения, до 200 млн детей школьного возраста имеют избыточный вес либо ожирение, из них 40–50 млн классифицируются как страдающие ожирением [6]. Глобальная эпидемия ожирения продолжает неуклонно прогрессировать, затрагивая в настоящее время более 2 млрд человек. Снижение числа людей, у которых есть ожирение или избыточный вес, как во взрослом, так и в детском возрасте, представляется актуальной задачей современной медицины, поскольку ожирение является серьезным заболеванием во всем мире, которое требует новых подходов и признанного международного консенсуса в его лечении. Установлено, что люди, которые в детском и подростковом возрасте имели проблемы с весом, в 5 раз чаще страдали ожирением во взрослом возрасте [6]. Несомненно, огромное внимание надо уделять решению возникающих проблем, связанных с избыточной массой тела и ожирением, уже в детском и пубертатном периоде.

На сегодняшний день во всем мире широко изучаются патофизиологические и патогенетические механизмы формирования ожирения. Некоторыми авторами отмечается, что при ожирении в организме может развиваться окислительный стресс [7, 8]. Одной из причин его интенсификации способно стать ограничение эффективности функционирования

антиоксидантной системы защиты организма, которая в нормальном состоянии позволяет поддерживать в организме баланс. Вследствие интенсификации окислительного стресса может происходить увеличение пула токсических веществ, которые способны приводить к серьезным изменениям в структуре клеток, а в дальнейшем и изменять их функциональную активность [9]. Очень часто при ожирении люди страдают и другими заболеваниями – нарушениями липидного обмена, повышением артериального давления, инсулинорезистентностью, гипо- или гиперинсулинемией, заболеваниями печени, желчного пузыря и т.д. Тенденции современной медицины отражают преобладание индивидуального подхода к каждому пациенту, что позволяет не только своевременно обнаружить проблему, но и быстро определить тактику лечения. Но при этом все еще мало исследованы характер развития окислительного стресса при ожирении и участие системы антиоксидантной защиты в его формировании.

В связи с этим целью работы явилось определение уровня антиоксидантов в крови подростков с идиопатическим ожирением.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились 113 подростков в возрасте 14–17 лет. Подростки были поделены на 2 группы по половому признаку. В свою очередь эти группы были поделены на подгруппы. Девушки (n=57): контрольная группа (n=33), группа с идиопатическим ожирением (n=24). Юноши (n=56): контрольная группа (n=29), группа с идиопатическим ожирением (n=27). Набор в группы производился в течение 2020–2023 гг. на базе клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Измерялись различные клиничко-анамнестические показатели, оценивался уровень гликемии натощак (ммоль/л). Для диагностики экзогенно-конституционального ожирения определяли показатель SDS (standard deviation score – стандартное отклонение) индекса массы тела (ИМТ) с помощью программы ВОЗ Antro Plus, 2009. Диагноз идиопатического ожирения устанавливался при SDS ИМТ – более +2,0 [10]. Критерии включения в группу пациентов с ожирением: исключение на начало обследования или за 1 месяц до него острых или обострения хронических заболеваний, постоянное проживание подростка на данной территории, подписание родителями или законными представителями, а также подростками старше 15 лет информированного согласия о включении в исследование. Критерии исключения из группы пациентов: задержка физического развития, дефицит массы тела, генетические и симптоматические формы ожирения, прием лекарственных средств, потенциально оказывающих влияние на массу тела и оцениваемые биохимические характеристики. Контрольные группы составили практически здоровые подростки.

Определение активности СОД проводили по методике Misra (1972) [11]. Метод основан на способности СОД тормозить реакцию аутоокисления адреналина при pH = 10,2. Реакцию в пробах, содержащих гемолизат эритроцитов, начинали добавлением адреналина. Измерение активности СОД проводили на спектрофлуорофотометре Shimadzu (RF-1501, Япония) при $\lambda=320$ нм. За условную единицу активности фермента принимали такое количество СОД, которое требовалось для ингибирования скорости аутоокисления адреналина на 50%. Активность СОД выражали в усл. ед.

Определение концентрации α -токоферола и ретинола проводили по методике Черняускене (1984) [12]. Этот метод предусматривает удаление веществ, препятствующих определению, путем омыления проб в присутствии больших количеств аскорбиновой кислоты, и экстракцию неомыляющихся липидов гексаном с последующим флуориметрическим определением содержания α -токоферола и ретинола. В качестве внешнего стандарта использовались: D,L, α -токоферол фирмы «Serva» и all-trans-retinol фирмы «Sigma».

При этом α -токоферол обладает интенсивной флуоресценцией с максимумом возбуждения при $\lambda=294$ нм и испускания при $\lambda=330$ нм; ретинол – при $\lambda=335$ нм и $\lambda=460$ нм. Измерения проводили на флуорате 02 АБФФ-Т (Россия). Содержание λ токоферола и ретинола выражали в мкмоль/л.

Определение концентрации восстановленного и окисленного глутатиона флуориметрическим методом проводили по методике Hissin (1976) [13]. Суть метода заключается в способности GSH специфично реагировать с ортофталевым альдегидом при pH=8,0, с образованием флуоресцентного продукта, который может быть активирован при $\lambda=350$ нм с пиком эмиссии при $\lambda=420$ нм. Определение GSSG проводили аналогично с ортофталевым альдегидом, но в более щелочной среде (pH=12,0). Кроме того, для предотвращения окисления GSH в GSSG в пробы был добавлен N-этилмалеимид. Условия регистрации флуоресценции были идентичны. Измерения проводились на спектрофлуорофотометре Shimadzu (RF-1501, Япония) при $\lambda_{ex}=350$ нм и $\lambda_{em}=420$ нм. Концентрацию GSH и GSSG выражали в мкмоль/л.

Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерий согласия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Вследствие правильности распределения данных оценку различий количественных показателей между исследуемыми группами проводили с использованием критерия Стьюдента, выбранный критический уровень значимости принимался менее или равным 0,05. Для комплексного статистического

анализа и обработки данных использовали программу Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США) (правообладатель лицензии – ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования были установлены статистически значимые различия в содержании показателей антиоксидантного статуса как в группе девушек с ожирением, так и в группе юношей с ожирением по сравнению со значениями контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Параметры антиоксидантного статуса в крови у подростков при идиопатическом ожирении

Показатели	Девушки (контроль) (1) (n=33)	Девушки (ожирение) (2) (n=24)	Юноши (контроль) (3) (n=29)	Юноши (ожирение) (4) (n= 3)	<i>p</i>
Ретинол, мкмоль/л	0,97±0,34	1,52±0,42	0,84±0,33	1,41±0,70	<i>p</i> ₁₋₂ <i>p</i> ₃₋₄
α- токоферол, мкмоль/л	8,88±2,20	9,08±1,51	7,91±1,81	9,79±3,71	<i>p</i> ₃₋₄
GSH, мкмоль/л	2,36±0,42	2,20±0,42	2,51±0,48	2,33±0,58	
GSSG, мкмоль/л	1,98±0,40	2,28±0,28	1,89±0,31	2,11±0,41	<i>p</i> ₁₋₂ <i>p</i> ₃₋₄
СОД, усл. ед.	1,73± 0,21	1,64 ±0,18	1,73±0,09	1,60±0,23	<i>p</i> ₃₋₄

Примечание: *p* – статистически значимые различия.

В крови у подростков нами были обнаружены достоверно значимые различия в концентрации ретинола и уровне окисленного глутатиона в обеих половых группах. Так, у девушек с ожирением обнаруживалось статистически значимое увеличение (в 1,6 раза) концентрации ретинола ($p < 0,0001$) в плазме крови по сравнению с девушками из группы контроля. А у мальчиков с ожирением отмечалось достоверное повышение концентрации ретинола (в 1,7 раза) ($p = 0,0002$). Ретинол является одним из основных звеньев системы антиоксидантной защиты клетки, поскольку он дает весомый пул в общую антиокислительную активность крови. Возможно, повышение содержания витамина А в плазме крови у подростков с ожирением может быть связано с типом питания. Поскольку ретинол не вырабатывается в организме, а всегда поступает извне, то можно предположить, что избыточное питание приводит к накоплению ретинола в организме. Одним из лабильных параметров, на который можно воздействовать коррекцией образа жизни или следованием

лечебному режиму, является пищевой рацион. Соответственно, усилия медицинских и научных работников нацелены на изучение и коррекцию питания не только в подростковом, но и во взрослом возрасте. Нарушение пищевого поведения приводит к значительному уменьшению поступления в организм разнообразных биологических антиоксидантов, в том числе витаминов и минеральных веществ. Витамин А является жирорастворимым важным питательным веществом, полученным из растительных и животных источников, который играет роль в росте, зрении и обмене веществ. Витамин А циркулирует в основном в виде ретинола, связанного с ретинол-связывающим белком 4 (RBP4), доставляется в ткани и превращается в ретиноевую кислоту, которая является лигандом для нескольких ядерных рецепторов. В последние годы аспекты метаболизма витамина А находятся под пристальным вниманием в отношении развития заболеваний обмена веществ и образа жизни, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа, а также избыточный вес и ожирение у людей. В исследовании Ю.А. Васюк показано, что оценка ретинолсвязывающих белков может использоваться для определения массы висцерального белка в исследованиях питания, связанных со здоровьем. Они являются белками-носителями, которые связывают ретинол. Авторы доказали, что повышенный уровень RBP4 имеет достоверную прямую связь с индексом массы тела [14].

В ходе проведения исследования установлено, что у большинства исследуемых подростков с идиопатическим ожирением снижено содержание в крови GSH при увеличении его окисленной формы, что может говорить об антиоксидантном действии глутатиона и его участии в деятельности GPO. Концентрация GSSG была достоверно выше (в 1,2 раза) в группе девушек с ожирением ($p=0,003$) и в 1,1 раза выше в группе юношей ($p=0,003$) по сравнению со значениями группы контроля. При физиологически нормальном состоянии здоровья уровень окисленного глутатиона в организме поддерживается на более низком уровне, чем для GSH [15]. Соответственно, увеличение содержания окисленной формы глутатиона в крови у подростков с ожирением может свидетельствовать о напряжении антиоксидантной защиты и возможном развитии окислительного стресса.

Одновременное увеличение в 1,2 раза концентрации α -токоферола в крови юношей с ожирением по сравнению с уровнем контрольной группы ($p=0,018$) может свидетельствовать о большей активации физиологической антиоксидантной системы (ФАС) наряду с достоверным снижением в группе мальчиков-подростков с ожирением активности супероксиддисмутазы ($p=0,011$). ФАС содержит биологически активные антиоксиданты, сдерживающие окисление на первой ступени образования свободных радикалов (витамин Е) или активных форм кислорода (СОД). Блокирование от радикалов осуществляется цепочкой «глутатион — аскорбиновая кислота — витамин Е», которая переносит электроны от

пиридиннуклеотидов к свободным радикалам. Вследствие этого поддерживается постоянный очень низкий уровень свободнорадикальных состояний липидов и биологических полимеров в клетке. Способность α -токоферола поддерживать целостность клеточной мембраны путем подавления свободных радикалов хорошо известна, в течение этого процесса он превращается в токоферильный радикал, и его необходимо восстанавливать для восстановления антиоксидантной способности. При исполнении своей антиоксидантной функции витамин Е окисляется, и восстановление токоферильного радикала осуществляется с помощью таких антиоксидантов, как аскорбиновая кислота и витамин А. Данные антиоксиданты неразрывно связаны друг с другом, образуя единый комплекс антиоксидантной защиты. Одна из главных ролей в защите клетки от окислительного стресса принадлежит глутатиону и жирорастворимым витаминам.

Заключение

При изучении параметров антиоксидантного статуса в крови подростков с ожирением было выявлено, что у всех подростков с ожирением наблюдается повышение в крови концентрации витамина А и витамина Е при одновременном снижении активности супероксиддисмутазы. Увеличенный расход антиоксидантного фермента у подростков с ожирением обосновывается его активной ролью в угнетении процессов перекисного окисления липидов. Доказано, что самым производительным биоантиоксидантом является витамин Е, а аскорбиновая кислота и витамин А принимают участие в реакциях по его восстановлению. Кроме того, ретинол и аскорбиновая кислота могут играть роль независимых антиоксидантов, а также аскорбат принимает активное участие в поддержании постоянного уровня восстановленной формы глутатиона. Полученные нами данные показывают, что у подростков при идиопатическом ожирении происходит нарушение баланса в антиоксидантной системе защиты, что подтверждается высокими концентрациями в крови ретинола и окисленного глутатиона, а также снижением активности СОД.

Несомненно, важным этапом формирования основы будущего здоровья является подростковый период. Плохие привычки, которые формируются на данном временном отрезке развития, могут стать причиной увеличения вероятности развития хронических болезней в будущем, а это также может повлечь ухудшение общего состояния здоровья. Данные *in vivo* и *in vitro* свидетельствуют о том, что витамины-антиоксиданты могут быть ключевыми факторами в лечении и профилактике ожирения и связанных с ним расстройств. Представляется перспективным определять взаимосвязь между уровнями антиоксидантов в крови и маркерами риска ожирения у подростков с избыточным весом и ожирением.

Список литературы

1. Приказ Минздрава России № 175 от 30.03.2013 г. «Об утверждении плана мероприятий по реализации стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года». [Электронный ресурс]. URL: <https://base.garant.ru/70356316/> (дата обращения: 10.10.2023).
2. Darenskaya M.A., Rychkova L.V., Balzhirova D.B., Semenova N.V., Nikitina O.A., Lesnaya A., Yuzvak N., Rashidova M.A., Kolesnikova L.I. The level of lipid peroxidation products and medium-molecular-weight peptides in adolescents with obesity // *International Journal of Biomedicine*. 2023. V. 13. № 2. P. 292-295. DOI: 10.21103/Article13(2)_OA17.
3. Fock K.M., Khoo J. Diet and exercise in management of obesity and overweight // *J. Gastroenterol Hepatol*. 2013. № 28 (4). P. 59-63. DOI: 10.1111/jgh.12407.
4. Ashurova M.Ja., Garifulina L.M. Vitamin D level and bone mineral density status in obese and overweight children // *Вестник науки и образования*. 2020. № 10-4 (88). С. 98-100.
5. Разина А.О., Руненко С.Д., Ачкасов Е.Е. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире // *Вестник РАМН*. 2016. Т. 71. № 2. С. 154-159. DOI: 10.15690/vramn655.
6. Шикалева А.А., Шулаев А.В., Шайдуллина М.Р. К вопросу ожирения среди детей: детское ожирение как медико-социальная проблема // *Российский педиатрический журнал*. 2022. Т. 3. № 1. С. 350.
7. Давыдов В.В., Амжад Хамдаллах. Влияние инсулинорезистентности на проявления оксидативного стресса у подростков с нейроэндокринным ожирением // *Вестник медицинского института Реавиз*. 2017. № 6. С. 218-221.
8. Bondia-Pons I., Ryan L., Martinez J.A. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity // *J. Physiol. Biochem*. 2012. Vol. 68. № 1. P. 130-139.
9. Darenskaya M., Rychkova L., Kravtsova O., Semenova N., Kolesnikov S., Kolesnikova L. Lipid metabolism parameters and levels of antioxidants in mongoloid girls with obesity // *Archives of Disease in Childhood*. 2021. V. 106. no. S2. P. A100.
10. Darenskaya M., Kolesnikov S.I., Rychkova L.V., Kravtsova O.V., Grebenkina L., Kolesnikova L. Girls with obesity: lipid peroxidation-antioxidant defense and lipid metabolism parameters relationship // *Free Radical Biology & Medicine*. 2022. V. 180. № S1. P. S90.
11. Misra H.P. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase // *J. Biol. Chem*. 1972. V. 247. P. 3170-3175.
12. Черняускене Р.Ч. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови // *Лаб. дело*. 1984. № 6. С. 362-365.
13. Hissin H.Y. Fluometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues // *Anal. Biochem*. 1976. V. 74. № 1. P. 214-226.

14. Васюк Ю.А., Садулаева И.А., Ющук Е.Н., Трофименко О.С., Иванова С.В. Ретинол-связывающий белок как маркер сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23. № 4. С. 14-18.
15. Толпыгина О.А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор) // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012. № 2-2 (84). С. 178-180.