

БИОМАРКЕРЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АНТИОКСИДАНТОТЕРАПИИ

Р.Г.Мокацян

*/Медицинский центр "Эребуни"/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: биомаркер окислительного стресса, перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиоксидантная система (АОС)

Окислительный стресс – многокомпонентный процесс, включающий совокупность структурно-функциональных модификаций биополимеров, биомембран, метаболических сдвигов на уровне клеток, тканей и организма в целом, индуцированных высоким уровнем реактивных кислородных разновидностей, свободных радикалов, а также мембрано- и цитотоксических продуктов ПОЛ [38]. Окислительный стресс реализуется в результате дисбаланса между активностью реакций образования реактивных кислородных разновидностей, свободных радикалов и антиоксидантной защиты [37,41].

Биологическая значимость свободных радикалов и реактивных кислородных разновидностей определяется их двойственной функцией в биологических системах. С одной стороны, они являются медиаторами и вторичными мессенджерами важнейших функций клеток и тканей, будучи вовлеченными в тончайшие механизмы регуляции кровоснабжения органов, апоптоза, иммуногенеза, эндокринного статуса, нейротрансмиссии, метаболизма на уровне мембран, рецепторов, аллостерических эффектов и генов [2,34,38], с другой, – свободные радикалы и реактивные кислородные разновидности ответственны за универсальную токсичность и опасные внутриклеточные реакции, связанные с окислительным стрессом, включающие активацию цепных реакций ПОЛ, окисление белков, нуклеотидов, ДНК, повреждение и истощение антиоксидантной защиты [16,23,26].

Окислительный стресс с чрезмерной интенсификацией ПОЛ и антиоксидантным дефицитом характерен для большинства болезней человека, включая кардиоваскулярные заболевания, диабет, атеросклероз, ожоговую болезнь, нейродегенеративные болезни, гипоксические и токсические повреждения тканей, иммунодефицит, острый респираторный дистресс синдром, беременность с фактором риска и т.д. [1,3,13,17,18,

25]. Участие окислительного стресса в этиопатогенезе того или иного заболевания различно: в одних случаях активация ПОЛ является одной из причин возникновения и развития болезни, в других — интенсификация свободнорадикальных реакций окисления наступает на более поздних стадиях заболевания в результате деструктивных изменений в клетке, усугубляя патологические сдвиги метаболизма [3].

Концепция окислительного стресса предполагает, что антиоксидантная защита является гарантией устойчивости биомембран, клеток, тканей и организма в целом против отклонений метаболизма, индуцированных высоким уровнем агрессивных форм кислорода и свободных радикалов. Исследования в этом направлении способствовали широкому внедрению в клиническую практику биоантиоксидантов, т.к. коррекция с их помощью окислительного стресса способствует восстановлению гомеостаза и благоприятному исходу заболевания. В связи с этим разработка методов предотвращения и устранения окислительного стресса и относительной антиоксидантной недостаточности является актуальной проблемой клинической и теоретической медицины [24].

Известно, что в зависимости от используемой дозы антиоксиданты проявляют антиоксидантный или прооксидантный эффект [4,25]. Исследованиями Е.Б. Бурлаковой [5] на модели изолированного нейрона виноградной улитки было показано, что доза антиоксиданта 10^{-3} М не только активна, но и токсична, тогда как доза на четыре порядка ниже первоначальной оказалась не только менее токсичной, но и более эффективной, достигая максимума при 10^{-15} М. Существование токсического клинического синдрома, связанного с применением высоких доз α -ТФ, а также его положительные эффекты на важные физиологические функции — иммунные реакции, гранулоцитную активность, каскад арахидоновой кислоты, гормональный статус — послужили основанием для изучения дозозависимой терапии α -ТФ с учетом перспектив ее эффективности и токсичности [35]. Некоторые исследователи акцентируют внимание на двойственном эффекте антиоксидантов как лекарственных средств, т.к., с одной стороны, они оказывают положительное воздействие в профилактике склероза, тромбоза, эндотоксического шока и т.д., предотвращая возникновение токсических липоперекисей, изопростанов и тромбоксана A_2 [9], а с другой, — слишком тщательно устраняя свободные радикалы и реактивные разновидности кислорода, могут тормозить образование цитопротективных простаноидов PGE_2 и PGI_2 .

В литературе имеются сообщения, что при некоторых патологических состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом, антиоксидантотерапия оказывается не столь эффективной, в связи с чем ставится вопрос о ее целесообразности [2, 22, 36]. В этом аспекте поиск биомаркеров окислительного стресса, прогнозирующих целесообразность и эффективность антиоксидантотерапии, является актуальным.

Целью настоящего исследования было изучение особенностей реализации окислительного стресса при различных гинекологических заболеваниях и патологических состояниях для выявления общих закономерностей и возможных специфических характеристик этого процесса.

Материал и методы

Нами были обследованы 262 женщины репродуктивного возраста. В контрольную группу вошли 30 соматически здоровых пациенток с нормальной менструальной и репродуктивной функциями. Больные основной группы (232 женщины с различными гинекологическими заболеваниями) разделены на 3 группы: I группу составили 71 пациентка с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и нормопролактинемией; II – 114 пациенток с синдромом гиперпролактинемии (из них 82 – с СПКЯ и гиперпролактинемией вошли во II.1 группу, 22 – с функциональной гиперпролактинемией – во II.2 группу и 10 пациенток с органической гиперпролактинемией (микропролактинома) составили II.3 группу; в III группу вошли 47 пациенток с воспалительными заболеваниями женских половых органов, вызванных урогенитальными инфекциями.

Мембраны эритроцитов выделяли по методу Limber [29], активность ПОЛ определяли в системах аскорбат-зависимого (АЗП) и NADPH-зависимого перекисного окисления липидов (НЗП) колориметрическим методом по реакции малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой [6]. Содержание продуктов ПОЛ в эритроцитарных мембранах и плазме крови – ацилгидроперекисей (АГП) и диеновых конъюгатов (ДК) определяли спектрофотометрически [7], МДА – колориметрически [40], шиффовые основания (ШО) – флуорометрически [11]. Содержание α -ТФ в плазме крови и эритроцитарных мембранах определяли флуорометрически по Duggan [20], активность супероксиддисмутазы (СОД) – по ингибированию генерации супероксидных анионов в модельной системе феназинметосульфат-NADH – нитротетразолий синий [30], активность глутатионредуктазы (ГР) – по Pinto, Bartley [32], глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) – спектрофотометрически по увеличению интенсивности поглощения при 340 нм [21].

Результаты и обсуждение

Мы исходили из предположения, что только выявление соотношения специфических и неспецифических компонентов окислительного стресса позволит установить универсальные его биомаркеры, дающие информацию не только о степени выраженности дисбаланса в реакциях ПОЛ и АОС, но и прогнозирующие необходимость и эффективность антиоксидантотерапии. В своих предположениях мы основывались на утверждении Г.Селье [14] о том, что в стрессе тесно переплетаются специфическое и неспецифическое начало: по своему характеру стресс является синдромом специфическим, а по своему происхождению неспецифическим.

В литературе известны исследования по определению различных биомаркеров окислительного стресса. Karlov et Balandina утверждают, что об адекватности адаптивных процессов на клеточном уровне в экстремальной ситуации можно судить по динамике плазменного МДА [28]. Другие исследователи рекомендуют в качестве биомаркеров окислительного стресса уровень α -ТФ и МДА в плазме крови или активность СОД и каталазы [31, 39]. Биомаркером окислительного стресса при системных болезнях, в частности при системной красной волчанке, может служить уровень МДА-модифицированных белков в плазме крови [15].

Сравнительный анализ результатов проведенных нами исследований активности ПОЛ и АОС при различных гинекологических заболеваниях выявил, что интенсификация ПОЛ — это неспецифический компонент стресс-реакции и адаптации, поэтому динамика сдвигов в системе реакций свободнорадикального окисления липидов и индуцируемые ею метаболические нарушения однотипны (табл. 1).

У пациенток всех изученных основных групп в биомембранах значительно активируется путь свободнорадикального окисления липидов, причем с одинаковой интенсивностью как ферментативное (НЗП), так и неферментативное (АЗП) его звено (в 2-2,6 раза по сравнению с контрольной группой, табл. 1).

Интенсификация ПОЛ сопровождается накоплением в плазме крови и эритроцитарных мембранах агрессивных, токсических продуктов ПОЛ. Содержание начальных продуктов ПОЛ — АГП и ДК в эритроцитарных мембранах и плазме крови женщин всех изученных групп возрастает примерно в одних и тех же пределах — в 1,4–2,4 раза.

Уровень МДА в эритроцитарных мембранах возрастает на 41–87%, тогда как сдвиги в плазме крови незначительны — у пациенток I, II.2 и II.3 групп его содержание находится на уровне контроля, у остальных (II.1 и III) повышается в пределах 16–25%.

Особенно значительно повышается содержание ШО в эритроцитарных мембранах — в 5–8 раз у женщин I, II и III групп. Накопление ШО в плазме крови происходит с меньшей интенсивностью — всего на 37–74%. Известно, что повышение концентрации ШО (МДА-модифицированных белков) в плазме крови и биомембранах изменяет их конформацию, иммунологическую причастность, способность связывать различные лиганды, транспортные свойства, модифицирует рецепторную активность мембран [19,33].

Адаптационные перестройки в АОС при изученных заболеваниях также реализуют общие закономерности, выявляя три типа вовлеченности α -ТФ, согласно которым, каждая из обследованных групп была подразделена на три подгруппы (табл. 2).

Таблица 1

Активность АЗП, НЗП, содержание АГП, ДК, МДА, ШО в эритроцитарных мембранах и плазме крови при СПКЯ, гиперпролактинемии и при воспалительных заболеваниях женских половых органов, вызванных урогенитальными инфекциями

Группа	АЗП	НЗП	АГП		ДК		МДА		ШО		
	эритроцитарная мембрана		плазма	эрит. мембр.	плазма	эрит. мемб.	плазма	эрит. мемб.	плазма	эрит. мемб.	
	нМ МДА/мг белка		ед/мл	ед/мг	нМ/мл	нМ/мг	нМ/мл	нМ/мг	ед/мл	ед/мг	
Контрольная n=30	1,8±0,1	2,2±0,3	2,3±0,2	1,6±0,2	4,55±0,4	1,85±0,2	5,5±0,3	1,5±0,2	0,46±0,04	0,015±0,002	
Основные	I n=71	4,76±0,25 p<0,001	5,75±0,35 p<0,001	4,7±0,4 p<0,001	3,64±0,5 p<0,001	8,5±0,5 p<0,001	2,9±0,2 p=0,001	5,8±0,3 0,001<p<0,005	2,5±0,2 p=0,005	0,8±0,1 p<0,001	
	II.1 n=82	3,6±0,46 p<0,001	5,6±0,3 p<0,001	4,16±0,35 p<0,001	3,2±0,3 p<0,001	9,34±0,5 p<0,001	3,3±0,2 p<0,001	6,4±0,2 p=0,02	2,8±0,1 p<0,001	0,73±0,02 p<0,001	0,076±0,006 p<0,001
	II.2 n=22	3,95±0,4 p<0,001	5,7±0,3 p<0,001	4,07±0,2 p<0,001	3,84±0,3 p<0,001	8,9±0,5 p<0,001	4,0±0,4 p<0,001	5,64±0,2 p<0,001	2,66±0,2 p<0,001	0,65±0,06 p<0,001	0,1±0,01 p<0,001
	II.3 n=10	3,14±0,3 p<0,001	5,0±0,6 p<0,001	3,48±0,6 p<0,001	2,33±0,2 p=0,025	10,5±0,9 p<0,001	3,6±0,5 p<0,001	5,48±0,25 p<0,001	2,12±0,15 p<0,001	0,63±0,08 p<0,001	0,1±0,025 p<0,001
	III. n=47	4,5±0,3 p<0,001	5,45±0,3 p<0,001	4,14±0,27 p<0,001	2,85±0,4 p=0,01	8,1±0,35 p<0,001	3,17±0,2 p<0,001	6,9±0,5 p=0,025	2,8±0,2 p<0,001	0,72±0,06 p=0,001	0,09±0,007 p<0,001

Примечание. p – статистическая достоверность относительно контроля

Содержание α -ТФ в плазме крови и эритроцитарных мембранах при СПКЯ, гиперпролактинемии и при воспалительных заболеваниях половых органов, вызванных урогенитальными инфекциями

Группа		α -токоферол	
		плазма, мг%	эритроцитарная мембрана, мкг/мг белка
Контрольная группа n=30		1,02±0,06	0,48±0,03
I n=71	I.1 n=18	1,3±0,07 p=0,005	0,5±0,01
	I.2 n=34	1,52±0,08 p<0,001	0,25±0,016 p<0,001
	I.3 n=19	0,78±0,03 p=0,001	0,26±0,02 p<0,001
II.1 n=82	II.1.1 n=16	1,36±0,06 p<0,001	0,48±0,009
	II.1.2 n=28	1,33±0,05 p<0,001	0,25±0,01 p<0,001
	II.1.3 n=38	0,766±0,02 p<0,001	0,22±0,01 p<0,001
II.2 n=22	II.2.1 n=5	1,5±0,1 p<0,001	0,486±0,01
	II.2.2 n=10	1,27±0,07 p=0,01	0,27±0,02 p<0,001
	II.2.3 n=7	0,67±0,06 p<0,001	0,19±0,03 p<0,001
II.3 n=10	II.3.1 n=3	1,22±0,04 p=0,025	0,55±0,04
	II.3.2 n=4	1,82±0,38 p=0,05	0,26±0,05 p<0,001
	II.3.3 n=3	0,73±0,1 p=0,025	0,2±0,03 p<0,001
III n=47	III.1 n=5	1,44±0,1 p<0,001	0,476±0,01
	III.2 n=21	1,38±0,08 0,001<p<0,005	0,248±0,1 p=0,05
	III.3 n=21	0,73±0,02 p=0,005	0,25±0,01 p<0,001

Примечание. p – статистическая достоверность относительно контроля

При первом типе адаптационных сдвигов (I.1; II.1.1; II.2.1; II.3.1; III.1 группы) на фоне контрольного уровня α -ТФ в эритроцитарных

мембранах в плазме крови его содержание повышается на 27; 33,3; 47, 19,6; 41% соответственно (табл. 2). Известно, что мобилизация α -ТФ из депо и перераспределение его между тканями является компонентом общебиологической закономерности адаптационных перестроек при различных физиологических и экстремальных состояниях, которая прослеживается при беременности, стрессе, гипоксии, адаптации к холоду [8,10,12,27].

При втором типе адаптационных перестроек выявлен значительный дефицит α -ТФ в биомембранах на фоне высокого уровня его в плазме крови. Степень выраженности дефицита α -ТФ в биомембранах у пациенток I.2, II.1.2, II.2.2, II.3.2, III.2 групп одинакова, уровень биоантиоксиданта в эритроцитарных мембранах понижен на 44–48% (табл. 2), в то время как уровень α -ТФ в плазме крови повышен на 49; 30; 24,5; 78 и 35% в I.2, II.1.2, II.2.2, II.3.2, III.2 группах соответственно. Можно предположить, что срыв адаптационных механизмов проявляется нарушением транспорта α -ТФ из плазмы крови в эритроцитарные мембраны или большей его вовлеченностью в элиминирование агрессивных форм кислорода и перекисных радикалов.

Третий тип адаптационных перестроек проявляется более значительным антиоксидантным дефицитом, т.к. уровень α -ТФ понижен как в плазме крови, так и в эритроцитарных мембранах. Содержание α -ТФ в плазме крови понижено на 23,5; 24,5; 34,4; 28; 28%, в эритроцитарных мембранах — на 46; 54; 60,4; 58,3; 48% в I.3, II.1.3, II.2.3, II.3.3, III.3 основных группах соответственно (табл. 2).

Компоненты ферментативного звена антиоксидантной защиты (СОД, ГР, Г-6-ФДГ) выявляют разную степень вовлеченности в адаптационные перестройки метаболизма, что проявляется различным сочетанием повышения или понижения активности антирадикальных ферментов.

Вскрытая закономерность свидетельствует, что в экстремальных условиях адаптационные перестройки в АОС имеют определенную индивидуальную специфическую направленность. Так у 19 пациенток I группы активность СОД повышена на 34,65%, у 18 пациенток II.1 группы — на 34%, у 4 — II.2 группы — на 29,3%, у 9 женщин III группы — на 16%, тогда как у 2 пациенток группы II.3 активность фермента находится на уровне контроля (табл. 3). У остальных пациенток активность СОД, наоборот, значительно понижается: на 43,6; 40; 38; 50,7; 44,6% в I, II.1, II.2, II.3, III группах соответственно (табл. 3). Аналогичная закономерность прослеживается с изменением активности антирадикальных ферментов глутатионного цикла — ГР и Г-6-ФДГ.

У 27 пациенток I группы активность ГР повышена на 58%, а у 44 — заторможена на 62%; у 23 пациенток II.1 группы — повышена на 64% и у 59 — понижена на 59,3%; у 9 больных II.2 группы — повышена на 80,4%, у 13 — понижена на 62,4%; у 3 пациенток II.3 группы — повышена на

58%, у 7 — понижена на 62%; у 17 пациенток III группы повышена на 48%, тогда как у 30 — понижена также на 48% (табл. 3).

Таблица 3

Активность СОД, ГР, Г-6-ФДГ в крови при СПКЯ, гиперпролактинемии и при воспалительных заболеваниях женских половых органов, вызванных урогенитальными инфекциями

Антиоксидантные ферменты	Контрольная группа n=30	Основные группы				
		I n=71	II.1 n=82	II.2 n=22	II.3 n=10	III n=47
СОД ед/мг белка	45,85±2,8	61,7±4,2 p=0,005 n=19	61,5±2,9 p<0,001 n=18	59,3±5,7 p=0,05 n=4	49,5±2,4 n=2	53,0±2,0 p=0,05 n=9
		25,87±2,8 p<0,001 n=52	27,37±0,8 p<0,001 n=64	28,4±2,0 p<0,001 n=18	22,6±4,0 n=8	25,4±1,3 p<0,001 n=38
ГР мМ/мл/мин	178,95±6,3	282,74±2,8 p<0,001 n=27	293,3±12 p<0,001 n=23	322,8±36 p<0,001 n=9	283,3±17,5 p<0,001 n=3	264,4±18,0 p<0,001 n=17
		68,24±5,8 p<0,001 n=44	72,88±5,1 p<0,001 n=59	67,3±8,3 p<0,001 n=13	68,2±14,2 p<0,001 n=7	93,2±5,5 p<0,001 n=30
Г-6-ФДГ нМ/мг белка	0,25±0,01	0,36±0,016 p<0,001 n=47	0,37±0,015 p<0,001 n=37	0,36±0,05 p=0,05 n=10	0,354±0,03 p=0,005 n=5	0,34±0,002 p<0,001 n=27
		0,17±0,007 p<0,001 n=24	0,168±0,02 p=0,001 n=45	0,186±0,009 p<0,001 n=12	0,19±0,003 p<0,001 n=5	0,18±0,004 p<0,001 n=20

Примечание. p — статистическая достоверность относительно контроля

Аналогично у части пациенток исследованных групп активность Г-6-ФДГ повышена в пределах 17,6–48% и понижена — 24–32,8% (табл. 3).

Итак, наши исследования показали, что специфичность адаптационных перестроек при окислительном стрессе реализуется в антиоксидантном статусе индивидуальным сочетанием направленности сдвигов в каждом звене АОС.

Индивидуальная специфическая направленность адаптационных перестроек активности антиоксидантных ферментов у пациенток I.1; I.2;

I.3 групп представлена на рис. 1–3. У пациенток I.1 группы различные сочетания понижения или повышения активности СОД, ГР и Г-6-ФДГ представлены 5 вариантами (рис. 1), у пациенток I.2 группы – 7 вариантами (рис. 2), у пациенток I.3 группы – 8 вариантами (рис. 3). Аналогичные сочетания сдвигов в активности антирадикальных ферментов были выявлены у пациенток других основных групп.

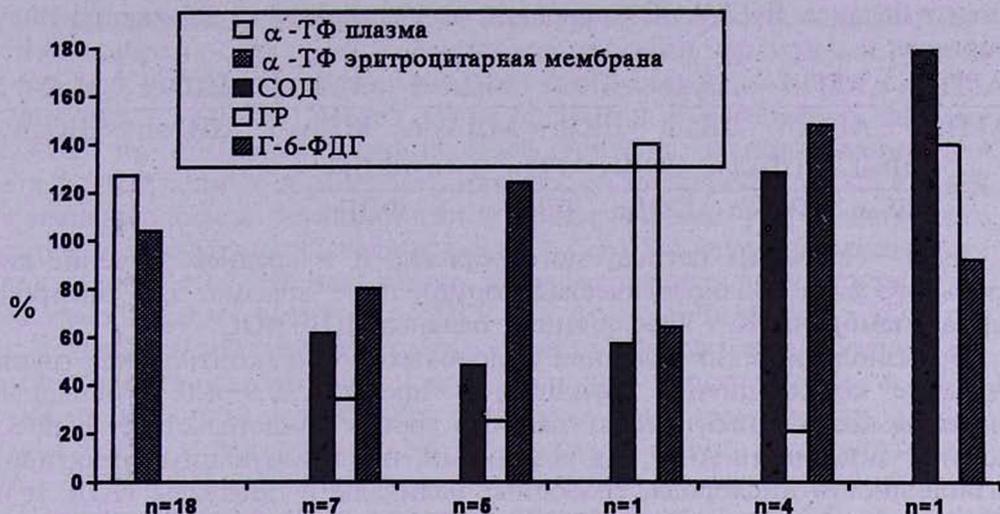


Рис. 1. Содержание α-ТФ в плазме крови и эритроцитарных мембранах, активность СОД, ГР, Г-6-ФДГ (в % по отношению к контролю – 100%) у пациенток I.1 группы

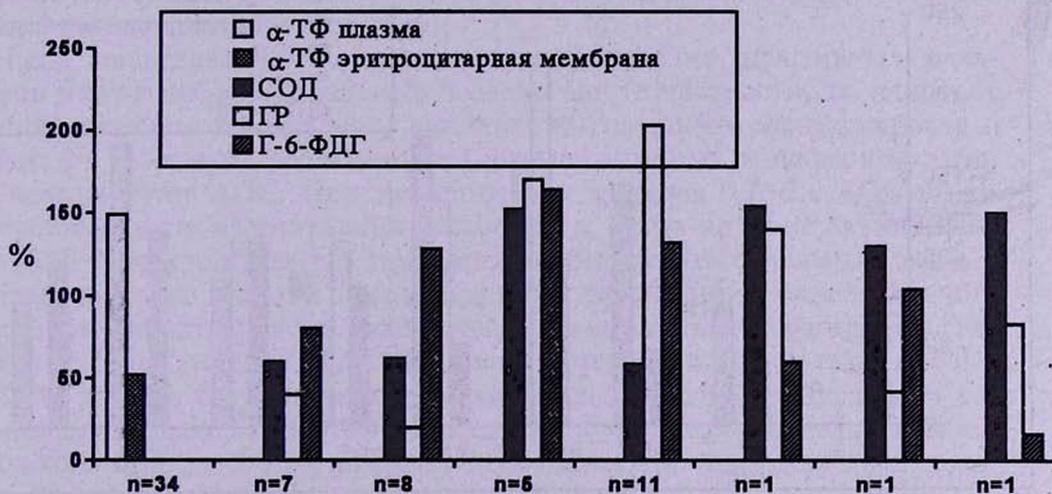


Рис. 2. Содержание α-ТФ в плазме крови и эритроцитарных мембранах, активность СОД, ГР, Г-6-ФДГ (в % по отношению к контролю – 100%) у пациенток I.2 группы

Результаты наших исследований дали возможность заключить, что биомаркером окислительного стресса, прогнозирующим необходимость и эффективность антиоксидантотерапии является коэффициент баланса ПОЛ и АОС. При расчете коэффициента баланса ПОЛ и АОС мы исходили из предположения, что в динамическом равновесии этих двух систем имеет значение не только абсолютная величина их отдельных компонентов, но и относительная в сравнении с контролем. Расчет коэффициента баланса ПОЛ/АОС проводили по следующей предложенной нами формуле:

$$\frac{АГП_{пл}}{АГП_{плп}} \times \frac{АГП_{эп}}{АГП_{эпп}} \times \frac{ДК_{плп}}{ДК_{плп}} \times \frac{ДК_{эл}}{ДК_{элп}} \times \frac{МДА_{плп}}{МДА_{плп}} \times \frac{МДА_{эл}}{МДА_{элп}} \times \frac{ШО_{плп}}{ШО_{плп}} \times \frac{ШО_{эл}}{ШО_{элп}} =$$

$$= K \times \frac{ТФ_{плп}}{ТФ_{плп}} \times \frac{ТФ_{эмл}}{ТФ_{эмлп}} \times \frac{СОДп}{СОДп} \times \frac{ГРп}{ГРп} \times \frac{\gamma-6-ФДГп}{\gamma-6-ФДГп}$$

где 1 – значение исследуемого образца, п – среднее значение контрольного ряда (физиологическая норма), пл. – плазма, э. – эритроцитарная мембрана, К – коэффициент баланса ПОЛ/АОС.

В физиологических условиях у здоровых людей (контрольная группа) значение коэффициента находится в пределах 0,9–1,0. Уменьшение значения коэффициента ниже данного уровня свидетельствует о преобладании активности АОС над реакциями, продуцирующими реактивные разновидности кислорода, свободные радикалы и продукты ПОЛ, и наоборот, при возрастании величины коэффициента баланса ПОЛ/АОС активность систем, продуцирующих агрессивные формы кислорода и липоперекиси, преобладает над антиоксидантной активностью.

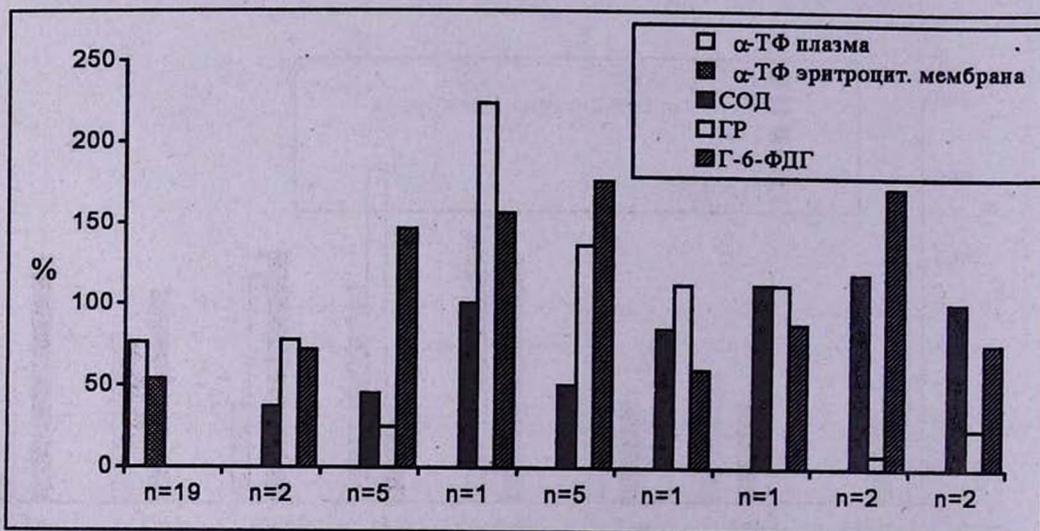


Рис. 3. Содержание α-ТФ в плазме крови и эритроцитарных мембранах, активность СОД, ГР, Г-6-ФДГ (в % по отношению к контролю – 100%) у пациенток I.3 группы

Известно, что регуляция ПОЛ системой природных антиоксидантов и других компонентов АОС происходит по принципу отрицательной обратной связи по замкнутому контуру [4]. В биомембранах строго сбалансированы процессы расходования антиоксидантов, активность антирадикальных ферментов, изменения качественного и количественного состава фосфолипидов, определяющие структурно-функциональную организацию биомембран. Увеличение активности АОС замедляет скорость ПОЛ, качественно и количественно модифицирует фосфолипидный состав биомембран, обогащая их легкоокисляемыми фракциями, что в свою очередь интенсифицирует реакции свободнорадикального окисления липидов, усиливает расход антиоксидантов и возвращает систему ПОЛ/АОС на исходный стационарный уровень. Использование для расчета К полученных нами ранее данных об активности ПОЛ и АОС при физиологической беременности и срочных родах [13] выявило его некоторое незначительное увеличение до 1,15–1,5 в случае беременности и родов – до 1,7–2,0. На наш взгляд, физиологическая значимость некоторого преобладания активности ПОЛ на фоне мобилизации АОС состоит в проявлении регуляторного эффекта продуктов свободнорадикального окисления липидов как вторичных мессенджеров в обеспечении повышенной потребности организма при беременности и родах в пластических и энергетических субстратах. Величина коэффициента баланса ПОЛ/АОС у пациенток основных групп на фоне интенсификации ПОЛ колеблется в очень широких пределах (от 0,7 до 400), выявляя ярко выраженную индивидуальную специфичность адаптационных перестроек. Известно, что реактивные разновидности кислорода и продукты ПОЛ сами включают защитные антирадикальные механизмы путем экспрессии генов, кодирующих синтез ферментов антиоксидантной защиты, а также генов ответа на стресс [16].

Наши исследования показали, что мобилизация адаптивных механизмов в ответ на экстремальные воздействия (в частности, то или иное гинекологическое заболевание) выявляет выраженную специфичность и зависит от резервных возможностей ферментативных и неферментативных компонентов АОС. При значении К в пределах 0,7–2,0 АОС выявляет устойчивость адаптивных механизмов, когда на фоне активирования ПОЛ и накопления его продуктов мобилизация отдельных звеньев антирадикальной защиты предотвращает реализацию окислительного стресса. Эти пациентки не нуждаются в антиоксидантотерапии, что невозможно было выявить лишь при учете абсолютных показателей ПОЛ и АОС без расчета К – биомаркера окислительного стресса. Величина коэффициента баланса ПОЛ/АОС показывает степень выраженности окислительного стресса и прогнозирует необходимость индивидуально дозозависимой антиоксидантотерапии.

Результаты проведенных исследований демонстрируют, что использование в качестве биомаркера окислительного стресса одного из продук-

тов свободнорадикального окисления липидов не дает полного представления о степени сбалансированности и динамики этого процесса.

Выявленная разная степень вовлеченности отдельных компонентов АОС в адаптационные перестройки при окислительном стрессе демонстрирует, что кажущиеся противоречия, наблюдаемые рядом авторов [2, 22, 36], между уровнем эндогенных антиоксидантов и степенью вовлеченности свободных радикалов в патогенез некоторых патологий обусловлены недостаточной глубиной наших знаний о сущности этого явления.

Поступила 18.11.97

ՕՔՍԻԴԱՅԻՈՆ ԱՏՐԵՍԻ ԲԻՈՄԱՐԿԵՐՆԵՐԸ ՀԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏԱՅԻՆ ԹԵՐԱՊԻԱՅԻ ԿԱՆԽԱՏԵՍՄԱՆ ՄԵՋ

Հ.Հ.Սոկացյան

Բացահայտված է, որ սարբեր գինեկոլոգիական հիվանդությունների ժամանակ լիպիդների ազատ ռադիկալային օքսիդացման ռեակցիաների ակտիվության և հակաօքսիդանտային համակարգի դիսբալանսի հետևանքով իրականանում է օքսիդացիոն ստրես: Լիպիդների գերօքսիդացման արգասիքներ առաջացնող համակարգերի տեղաշարժերի դինամիկան միատիպ է: Հակաօքսիդանտային համակարգում հարմարողական վերափոխումները ունեն որոշակի յուրահատուկ ուղղվածություն: Բացահայտված են α -տոկոֆերոլի երեք տիպի ընդգրկումներ և հակառադիկալային ֆերմենտների ակտիվության բարձրացման և նվազման տարբեր ինդիվիդուալ զուգորդումներ:

Օքսիդացիոն ստրեսի բիոմարկեր է հանդիսանում լիպիդային գերօքսիդացման ակտիվության և հակաօքսիդանտային համակարգի հավասարակշռության գործակիցը, որը հնարավոր է դարձնում կանխատեսել հակաօքսիդանտային թերապիայի անհրաժեշտությունն ու արդյունավետությունը:

BIOMARKERS OF OXIDATIVE STRESS IN PROGNOSTICATION OF ANTIOXIDANT THERAPY

H.H.Mokatsian

It was established that in case of various gynecological diseases because of disbalance between the activity of reactions of lipid free-radical oxidation and antioxidant system the oxidative stress is realized. The dynamics of changes in the systems producing products of lipid peroxidation (POL) is unitype. The adaptive constructions in antioxidant system have definite individual, specific direction; three types of α -tocopherole involvements and various individual combinations of increase and decrease of antiradical enzymes activity have been revealed. The biomarker of oxidative stress, prognosticating the necessity and effectivity of antioxidant therapy, is the coefficient of activity balance of POL and antioxidant system.

1. Агаджанов М.И. Липидная пероксидация в патогенезе ожоговой болезни и влияние антиоксиданта на ее течение. Автореф. дис. докт. Ереван, 1979.
2. Болдырев А.А., Куклей М.Л. Нейрохимия, 1996, т.13, вып. 4, с. 271.
3. Бурлакова Е.Б. Кардиол., 1980, 8, с.48.
4. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Успехи химии, 1985, IV, 9, с. 1540.
5. Бурлакова Е.Б., Греченко Т.Н., Соколов Е.Н., Терехова С.Ф. Биофизика, 1989, т.31, 5, с. 921.
6. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
7. Гаврилов В.В., Меликорудко М.И. Лаб. дело, 1983, 3, 11.
8. Голиков П.П., Давыдов Б.В., Матвеев С.Б. Вопр. мед. химии, 1987, 33, 1, с. 47.
9. Гризлевски Р.Е. Новости фармации и медицины, 1997, 1-2, с. 2.
10. Куликов В.Ю., Семенов А.В., Колесникова Л.И. Перекисное окисление липидов и холодовый фактор. Новосибирск, 1988.
11. Меерсон Ф.З., Каган Б.Э., Голубева Л.Ю., Уголев А.А. Кардиол., 1979, XIX, 8, с. 108.
12. Микаелян Э.М. Регуляция перекисного окисления липидов при стрессе. Автореф. дис. докт. Ереван, 1989.
13. Мокацян Р.Г. Показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы в крови рожениц и их новорожденных при нормальной и осложненной беременности. Автореф. дис. канд. Тбилиси, 1990.
14. Селье Г. Стресс без дистресса (перевод с англ.). М., 1979.
15. Amara A., Constans J., Chaugier C. Clin. Exp. Immunol., 1995, 101, 2, p. 233.
16. Camhi S.L., Lee P., Choi A.M. New-Horiz., 1995, May, 3, 2, p. 170.
17. Castellani R., Smith M.A., Richey P.L. Brain Res., 1995 Oct, 1-2, p. 268.
18. Cayota A., Vuillier F., Gonzales G., Dighiero G. Blood, 1996 June, 87, 11, p. 4746.
19. Chancerelle Y., Kergonon J.F. Ann. Pharm. Fr., 1995, 53, 6, p. 241.
20. Duggan D.D. Arch. Biochem. Biophys., 1954, 84, 1, p. 116.
21. Glock G.E., McLean P. Biochem. J., 1963, 55, 3, p.400.
22. Greenwald R.A. Free Radical Res. Commun., 1991, 12-13, p. 531.
23. Gutteriolge J.M. Clin. Chem., 1995, Pt. 2, p. 1819.
24. Hollan S. Haematologia Budap., 1995, 26, 4, p. 177.
25. Jacob R.A., Burri B.J. Amer. J. Clin. Nutr., 1996, 66, 6, p. 985.
26. Jaruga P., Dizdaroglu M. Nucleic Acids Res., 1996, Apr. 15, 24, 8, p.1389.
27. Jagadeesan V., Prema K. British J.Obstet. and Gynec., 1980, 87, p. 908.
28. Karlov V.N., Balandina T.N. Aviakosm. Ekolog. Med., 1995, 29, 2, p.29.
29. Limber G.B., Davier E., Baur A.M. Blood, 1970, 36, 2, p.111.
30. Nishikimi M., Rao N.A., Yagi K. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1972, 46, 2, p. 849.
31. Pinto R.E., Bartley V. Biochem. J., 1969, 112, p.109.
32. Perrin Nadif, Dusch M., Koch C. et al. J. Toxicol. Environ. Health., 1996, 48, 2, p. 108.
33. Preobrazhensky S., Trakht I., Chestkov V., Wentz M. Anal. Biochem., 1995, 227, 1, p. 225.
34. Richter C., Schweizer M., Cossarizza A., Franceschi C. FEBS Let., 1996 Jan, 8, 378, 2, p. 107.
35. Robert J., Knight R., Knight M. Clinics in perinatology, 1987, 14, 4, p. 843.
36. Sandrzadeh S.M., Meydani M., Khettry V., Nauji A.A. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1995, 273, 1, p. 455.
37. Sen S.K. Indian J. Physiol. Pharmacol., 1995, 39, 3, p. 177.
38. Torreilles J., Guerin M.C. Soc. Biol. Fil., 1995, 189, 3, p. 389.
39. Wisniewska K., Wronska N. Int. J. Occup. Med. Environ. Health, 1994, 7, 4, p. 355.
40. Yoshioka T., Kawada Shimada T., More M. Amer. J. Obstet. and Gynecol., 1979, 135, 3, p. 37275.
41. Zima T., Stipek S., Tesar V. et al. Cas. Lek. Cesk., 1995, 134, 10, p. 291.