

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У ПОДРОСТКОВ С ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ

Канд. мед. наук Л. А. СТРАШОК

OXIDATION STRESS AND HORMONAL STATE OF THE JUVENILES WITH DUODENAL ULCER

L. A. STRASHOK

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Показано, что дуоденальная язва в подростковом возрасте протекает в условиях оксидативного стресса, реализация которого обусловлена дисбалансом в системе антиоксидантной защиты. Выявлено, что умеренное повышение уровня оксидативно модифицированных молекул белков обусловлено антиоксидантной активностью тиреоидных гормонов, кортизола и эстрадиола.

Ключевые слова: дуоденальная язва, подростки, оксидативный стресс, гормональный статус.

Duodenal ulcer in juveniles is shown to develop in the conditions of oxidation stress resulting from dysbalance in the system of antioxidant protection. It was revealed that moderate increase of oxidatively modified protein molecules results from antioxidant activity of thyroid hormones, cortisole and estradiole.

Key words: duodenal ulcer, oxidation stress, hormonal state, juveniles.

За последнее время в клинической медицине заметно возрос интерес к проблеме свободнорадикального окисления в биологических мембранах. Свободнорадикальное окисление имеет прямое отношение как к нормальной жизнедеятельности клеток, так и к возникновению, течению и исходу многих патологических состояний. Продукты свободнорадикального окисления при различных патологических процессах являются повреждающим фактором, но и необходимым условием нормального хода заживления [1, 2].

На протяжении длительного времени в литературе по биологии и особенно медицине основной акцент делали на вредных эффектах активных форм кислорода (АФК) и оксидативных модификаций (ОМ) макромолекул. Они действительно существуют, но теперь уже нет сомнений, что образование АФК и ОМ макромолекул приносит и пользу [1–3]. Формирование АФК — важный защитный механизм, лежащий в основе неспецифического иммунитета. В последнее время обнаружены новые функции АФК — регуляторные. АФК стимулируют накопление в клетке вторичных мессенджеров — циклических нуклеотидов. Очевидно, роль АФК в защите организма шире, чем предполагалось ранее: она заключается не только в фагоцитозе опасных клеток, но и в запуске воспалительных реакций и иммунных процессов [2, 3]. Патологические последствия возникают при чрезмерном накоплении АФК, пероксидов и их вторичных продуктов — состоянии, называемом оксидативным стрессом [1, 2]. Оксидативный стресс приводит к повреждению нуклеиновых

кислот, белков и липидов. Высокие концентрации АФК и липидных гидропероксидов ингибируют синтез ДНК и деление клеток, могут активировать апоптоз [1, 2].

В литературе имеются многочисленные данные о механизмах перекисного окисления липидов и его роли в нормальном и патологическом функционировании клеток, однако, кроме перекисления молекул биомембран, АФК обуславливают и ОМ белков с образованием карбонилированных белков. В состоянии оксидативного стресса атаке АФК в первую очередь подвергаются белки плазматических мембран, а не липиды. ОМ белков, вызванная АФК, не только изменяет аминокислотные остатки, но и нарушает третичную структуру и даже вызывает агрегацию и денатурацию. В результате снижается или исчезает их многообразная функциональная активность. Таким образом, окислительная деструкция белков является одним из ранних индикаторов повреждения ткани [1, 4].

Далеко не всегда можно установить первичность накопления АФК и/или ОМ макромолекул и их значение в патогенезе. Эти нарушения могут быть не причиной, а следствием развития болезней. Наконец, организм не беззащитен по отношению к АФК и ОМ макромолекул. Защита осуществляется благодаря двум принципиально различными механизмам: снижению образования АФК путем уменьшения O_2 в клетке или его более быстрого использования дыхательной цепью, и функционированию антиоксидантной системы (АОС). АОС включает как низкомолекулярные

антиоксиданты, так и антиоксидантные ферменты. Среди низкомолекулярных антиоксидантов важную роль играют витамины С и Е, каротины, ураты и билирубин, тиреоидные и стероидные гормоны [5–7]. Большой антирадикальной активностью обладают антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза (ГП) и каталаза. СОД – фермент, катализирующий реакцию разложения H_2O_2 на воду и молекулярный кислород. Но слишком быстрое повышение в клетке активности СОД без соответствующей активации каталазы или ГП само по себе является цитотоксичным, так как образующаяся H_2O_2 сама является сильнейшим окислителем. Антиоксидантные ферменты образуют единую метаболическую цепь, в которой продукт первой реакции является субстратом последующей. В связи с этим для нормального функционирования всего ферментативного антиоксидантного каскада важно сохранение определенных соотношений в активности отдельных ферментов цепи. Оксидативный стресс возникает не только при избыточности АФК и ОМ макромолекул, но и при недостаточности АОС, не только абсолютной, но и относительной [5, 6].

Онтогенез сопровождается модуляцией активности процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты. Наибольшая интенсивность свободнорадикального окисления отмечается в пубертатном периоде. Активность антиоксидантных ферментов с возрастом снижается, и это является одним из механизмов старения организма [6, 8]. Функционирование антиоксидантной защиты имеет гендерные различия. В женском организме эволюционно запрограммирована более высокая антирадикальная защита, которая обеспечивается как значительной активностью антиоксидантных ферментов, так и женскими половыми гормонами [9, 10].

Согласно современным представлениям, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, или дуоденальная язва, развивается в результате преобладания действия агрессивных факторов на слизистую оболочку желудка (СОЖ) и слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки (СОДК), ослабления ее защитных свойств и нарушений в системе нейрогуморальной регуляции. Агрессивные эффекты в отношении слизистой оболочки оказывают АФК и ОМ макромолекул, а защитный потенциал обеспечивается функционированием АОС. Большинство исследований состояния антиоксидантной защиты у больных с дуоденальной язвой свидетельствуют об угнетении активности ГП и СОД на фоне интенсификации процессов свободнорадикального окисления [1, 5, 11].

Изучение особенностей течения свободнорадикальных процессов в организме подростков с дуоденальной язвой приобретает особую значимость в связи с тем, что в процессе онтогенеза на фоне пубертатного «гормонального взрыва» происходит модуляция интенсивности свободнорадикального окисления и состояния АОС, что предполагает

возникновение возрастных различий в развитии заболеваний.

Целью работы явилась оценка уровня свободнорадикального окисления белков, состояния ферментативной системы антиоксидантной защиты и их зависимости от содержания тиреоидных, стероидных гормонов и пролактина у подростков с дуоденальной язвой.

Были обследованы 108 подростков 15–18 лет с дуоденальной язвой в фазе обострения (основная группа). Группу сравнения составили 33 здоровых подростка того же возраста. Диагноз заболевания верифицирован на основании клинического и эндоскопического исследования. Критерием интенсификации свободнорадикального окисления было определение уровня карбонилированных белков в сыворотке крови. Активность антиоксидантной защиты определяли по концентрации ГП и СОД. Для оценки уровня или степени оксидативного стресса ввели интегральный показатель отношения содержания карбонилированных белков к уровню антиоксидантных ферментов. Содержание гормонов щитовидной железы, кортизола, пролактина и половых стероидов устанавливали радиоизотопным методом при помощи стандартных наборов фирмы «Amersham» (Великобритания). При статистической обработке были использованы непараметрический критерий Манна – Уитни и корреляционный анализ с вычислением коэффициента парной корреляции Пирсона (χ).

В ходе исследования достоверных различий по полу в содержании карбонилированных белков, ГП и СОД у подростков с дуоденальной язвой и в контрольной группе не выявлено, поэтому для анализа изменения параметров свободнорадикального окисления были использованы усредненные значения (табл. 1). У подростков при дуоденальной язве уровень карбонилированных белков повышался в 1,2 раза, активность СОД в 10 раз, содержание ГП было стабильным, степень оксидативного

Таблица 1

Содержание карбонилированных белков и активность ферментов в крови подростков с дуоденальной язвой ($M \pm m$)

Показатель	Группы обследованных	
	основная, $n = 108$	контрольная, $n = 33$
КБ, ед. опт. плотн.	109,77±4,79*	89,04±1,83
Глутатионпероксидаза, нмоль/мл.мин	18,14±0,49	18,49±0,39
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл	1,33±0,04*	0,13±0,01
Уровень оксидативного стресса, усл. ед.	7,51±0,83*	0,58±0,03

Примечание. * $p < 0,001$; достоверность различий с контролем.

стресса была в 13 раз выше, чем в контрольной группе. Изучение ферментов антиоксидантной защиты у подростков с дуоденальной язвой выявило значительное повышение активности СОД. Однако это не может быть расценено как положительное явление, поскольку слишком быстрое повышение в клетке ее концентрации без соответствующей активации ГП является цитотоксичным.

В проведенном исследовании концентрация ГП у подростков с дуоденальной язвой оставалась стабильной и не отличалась от контрольных показателей, т. е. при дуоденальных язвах выявлен относительный дефицит ГП в общей системе антиоксидантной защиты. Высокая активность СОД и ГП у подростков обусловлена физиологически. Но при дуоденальных язвах наблюдался дисбаланс в ферментативном звене антиоксидантной защиты, поэтому высокие концентрации антиоксидантных ферментов не обеспечивали адекватного антиоксидантного потенциала, что и приводило к формированию оксидативного стресса. Анализ параметров оксидативного стресса у подростков с дуоденальной язвой показал, что наибольший вклад в этот патофизиологический механизм повреждения был внесен значительно повышенной активностью СОД. Таким образом, состояние оксидативного стресса у подростков с дуоденальной язвой формировалось не столько за счет повышения уровня ОМ молекул белков, сколько за счет выраженного дисбаланса в системе ферментативной антиоксидантной защиты.

При дуоденальной язве имело место достоверное увеличение уровня трийодтироксина (Т3) у всех больных на фоне стабильного содержания тироксина (Т4), табл. 2. Повышение концентрации биологически наиболее активной фракции тиреоидных гормонов определяло особенности течения метаболических процессов. Тиреоидные гормоны являются эндогенными антиоксидантами и модулируют повреждения, вызванные оксидативным стрессом. Антиоксидантная активность гормонов щитовидной железы была подтверждена наличи-

ем положительных корреляционных связей между уровнем Т3, содержанием карбонилированных белков и активностью СОД ($r = -0,35; p < 0,05$ для юношей, и $r = +0,38; p < 0,05$ для девушек).

При дуоденальных язвах у юношей было установлено достоверное повышение уровня кортизола, а у девушек определялась лишь тенденция к его повышению (табл. 2). Анализ взаимодействия кортизола с процессами свободнорадикального окисления у всех подростков с дуоденальной язвой показал отрицательные корреляционные связи между его уровнем и содержанием прооксидантов – карбонилированные белки и СОД ($r = -0,35; p < 0,05$ для юношей и $r = -0,38; p < 0,05$ для девушек). Положительная корреляционная связь наблюдалась между уровнем кортизола и содержанием ГП ($r = +0,35; p < 0,05$ для юношей и $r = +0,38; p < 0,05$ для девушек). В подростковом возрасте при дуоденальных язвах определялось парадоксальное взаимодействие между кортизолом, степенью активности оксидативного стресса и показателями антиоксидантной защиты. Возможно, это связано с блокирующим влиянием кортизола на функциональную активность макрофагов и нейтрофилов, которые в ответ на антигенную стимуляцию выделяют миелопероксидазу, запускающую каскад свободнорадикальных реакций. Следовательно, глюкокортикоиды с одной стороны, уменьшали проявления оксидативного стресса, с другой – снижали бактерицидную активность макрофагов и нейтрофилов.

Дуоденальная язва сопровождалась у подростков достоверным повышением уровня пролактина, более выраженным у девушек (табл. 2). Физиологическое действие пролактина на макрофаги проявляется стимуляцией синтеза ими супероксидного иона, утилизация которого обеспечивается активностью СОД. В настоящем исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем пролактина и активностью СОД у девушек ($r = +0,38; p < 0,05$) и отрицательная у юношей ($r = -0,35; p < 0,05$). У всех больных

Таблица 2

Содержание гормонов в крови подростков в фазе обострения язвенной болезни ($M \pm m$)

Показатель	Группы обследованных			
	основная		контрольная	
	юноши, $n = 42$	девушки, $n = 28$	юноши, $n = 16$	девушки, $n = 17$
Т3, нмоль/л	2,27±0,34*	1,96±0,26*	0,91±0,22	0,27±0,11
Т4, нмоль/л	103,59±6,89	146,92±24,23	122,01±7,12	122,01±7,12
Кортизол, нг/л	1123,21±158,22*,**	626,38±86,95	667,56±90,02	591,34±68,12
Пролактин, мкМЕ/л	999,79±426,21*,**	1351,82±410,06*	192,58±38,61	232,14±42,8
Тестостерон, нг/л	24,18±5,29*	4,91±0,97*	4,21±0,22	0,62±0,13
Эстрадиол, нмоль/л	0,76±0,18*	1,15±0,22	0,46±0,11	0,83±0,21

Примечание: * $p < 0,001$; достоверность различий с контролем; ** $p < 0,05$; достоверность отличий по отношению к противоположному полу.

определялась отрицательная корреляционная связь между концентрацией пролактина и ГП ($r = -0,35$; $p < 0,05$ у юношей и $r = -0,38$; $p < 0,05$ у девушек). Таким образом, у юношей пролактин, по-видимому, угнетал активность АОС, а у девушек его влияние было неоднозначным.

При дуоденальных язвах у всех больных достоверно повышался уровень тестостерона (табл. 2). Сопоставление его с показателями свободнорадикального окисления показало наличие положительной корреляционной связи между уровнем гормона и количеством карбонилированных белков ($r = +0,35$; $p < 0,05$ у юношей и $r = +0,38$; $p < 0,05$ у девушек) и отрицательной — с активностью ГП и СОД ($r = -0,35$; $p < 0,05$ у юношей и $r = -0,38$; $p < 0,05$ у девушек). Среди половых стероидов антиоксидантным потенциалом обладают эстрогены. Поэтому вполне закономерным было существование отрицательной корреляционной связи между уровнем эстрадиола и содержанием

карбонилированных белков и СОД ($r = -0,35$; $p < 0,05$ у юношей и $r = -0,38$; $p < 0,05$ у девушек). Следовательно физиологический антиоксидантный эффект эстрогенов при дуоденальных язвах у подростков, в отличие от взрослых [11], сохранялся.

Таким образом, в подростковом возрасте при дуоденальных язвах формируется состояние оксидативного стресса, выраженность которого определяется дисбалансом в ферментативном звене антиоксидантной защиты. Умеренное повышение уровня оксидативно модифицированных молекул белков, по-видимому, связано с сохраненной активностью низкомолекулярных антиоксидантов — тиреоидных гормонов, кортизола и эстрадиола. Выявленные особенности течения свободнорадикальных процессов при дуоденальных язвах в подростковом возрасте диктуют необходимость дифференцированного подхода в выборе патогенетического лечения.

Литература

1. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовск. обзореват. журн.— 2000.— Т 6, № 12.— С. 13–19.
2. Зеленков Н. К. Исследование механизмов окислительного стресса при воспалении и возможностей его антиоксидантной коррекции: Автореф. дис. ...д-ра биол. наук.— Новосибирск, 2007.— 37 с.
3. Willcox J. K., Ash S. L., Catignani G. L. Antioxidants and prevention of chronic disease // Critical rev. in food science and nutrition.— 2004.— Vol. 44, № 4.— P. 275–295.
4. Stadtman E. R. Protein oxidation in aging and age-related diseases // Heal. aging for funct. longevity.— 2001.— Vol. 928.— P. 22–38.
5. Казимирчук В. К., Мальцев В. И. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека // Здоров'я України.— 2004.— № 13–14.— С. 34–36.
6. Hasnis E., Reznick A. Z. Antioxidants and healthy aging // Israel Med. Assoc. J.— 2003.— Vol. 5.— P. 368–370.
7. Городецкая И. В. Роль тиреоидных гормонов в механизмах повышения устойчивости организма к экстремальным факторам среды: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук.— Минск, 2001.— 35 с.
8. Суворова Н. И., Давыдов В. В. Возрастные особенности изменения активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы в мозгу крыс при иммобилизационном стрессе // Укр. биохим. журн.— 2004.— Т. 76, № 3.— С. 74–78.
9. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males / C. Borras, J. Sastre, D. Garcia-Sala et al. // Free rad. boil. and med.— 2003.— Vol. 34, № 5.— P. 546–555.
10. Sex-dependent antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in ageing mouse brain / S. Sobocanec, T. Balog, V. Sverko, T. Marotti // Free Rad. Research.— 2003.— Vol. 37, № 7.— P. 743–748.
11. Дегтярева И. И. Заболевания органов пищеварения.— К.: Демос, 2002.— 312 с.

Поступила 31.01.2008