

Возрастные особенности метаболизма и клеточного энергообмена у женщин

К.б.н. Л.А. Пестряева, к.м.н. Т.Б. Третьякова, д.м.н. Е.Г. Дерябина, к.м.н. И.В. Данькова, д.м.н. С.В. Кинжалова, С.В. Борисова

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить особенности метаболизма и клеточного энергообмена у женщин в перименопаузе.

Материал и методы: обследованы 2 группы женщин: 1-я (контрольная) — 25 женщин репродуктивного возраста; 2-я (основная) — 25 женщин в перименопаузе. На момент обследования все пациентки контрольной группы характеризовали менструальный цикл как регулярный. Менопауза у пациенток основной группы — естественная, наступила после 45 лет, длительность — от 1 года до 3-х лет. У 64% пациенток основной группы наблюдались заболевания, обусловленные нарушением нейрогуморальной регуляции: дискинезия желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела $>25 \text{ кг/м}^2$). На момент обследования обострения хронических экстрагенитальных заболеваний не отмечалось. В основной группе климактерический синдром выявлен у 56% женщин, в т. ч. средней и тяжелой степени. Биохимическое исследование сыворотки венозной крови выполнено на автоматическом анализаторе с помощью унифицированных тест-систем. Активность ферментов клеточного энергообмена сукцинатдегидрогеназы и α -глицерофосфатдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови определяли цитохимическим методом с последующей визуальной морфометрией.

Результаты и обсуждение: установлены возрастные особенности метаболизма и клеточной биоэнергетики: снижение активности ферментов энергообмена, повышение содержания общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты у женщин в перименопаузе.

Выводы: у женщин в перименопаузе активность митохондриальных ферментов ниже, чем в репродуктивном возрасте. В период перименопаузы наблюдается снижение клеточного энергообмена и синтеза половых гормонов, о чем косвенно свидетельствует повышение содержания основных метаболитов (общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, мочевой кислоты). Изучение процессов внутриклеточного энергообмена на различных этапах онтогенеза является перспективным направлением научного поиска, крайне важного для сохранения репродуктивного потенциала и профилактики заболеваний старости на популяционном уровне.

Ключевые слова: перименопауза, менопауза, метаболизм, энергообмен, сукцинатдегидрогеназа, α -глицерофосфатдегидрогеназа.

Для цитирования: Пестряева Л.А., Третьякова Т.Б., Дерябина Е.Г. и др. Возрастные особенности метаболизма и клеточного энергообмена у женщин // PMЖ. 2018. № 5(1). С. 16–18.

ABSTRACT

Age features of metabolism and cellular energy exchange in women

Pestryaeva L.A., Tretyakova T.B., Deryabina E.G., Dankova I.V., Kinzhalova S.V., Borisova S.V.

Urals Research Institute of Maternity and Childhood, Ekaterinburg

Aim: identification of the features of metabolism and cellular energy exchange in perimenopausal women.

Patients and Methods: 2 groups of women were examined: I (control) — 25 women of reproductive age; II (main) — 25 women in perimenopause. At the time of examination, all the patients in the control group had a regular menstrual cycle. Menopause in patients of the main group was natural, began after 45 years. The duration of menopause in patients of the main group is from 1 to 3 years. 64% of patients in the main group had diseases associated with violation of neurohumoral regulation: dyskinesia of the gastrointestinal tract and biliary tract, neurocirculatory dystonia of hypertonic type, excess body weight and obesity ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$). At the time of examination, no exacerbation of chronic extragenital diseases was observed. In the main group, climacteric syndrome was detected in 56% of women, including moderate and severe degree. Biochemical examination of venous blood serum is performed on an automated analyzer with the help of unified test systems. The activity of enzymes of cellular energy exchange of succinate dehydrogenase and α -glycerophosphate dehydrogenase in lymphocytes was determined by the cytochemical method followed by visual morphometry.

Results: age specific features of metabolism and cell bioenergetics (decrease in the activity of energy metabolism enzymes, an increase in the total protein, albumin, glucose, cholesterol, triglycerides, uric acid) in perimenopausal women were established.

Conclusions: women in perimenopause have a lower activity of mitochondrial enzymes than women in reproductive age. During the period of menopause there is a decrease in cellular energy exchange and synthesis of sex hormones, as evidenced by the increase in the content of the main metabolites (total protein, albumin, glucose, cholesterol, LDL, triglycerides, uric acid). The study of processes of intracellular energy exchange at various stages of ontogenesis is a promising direction of scientific research, it is extremely important to maintain the reproductive potential and prevent old age diseases at the population level.

Key words: *perimenopause, menopause, metabolism, energy exchange, succinate dehydrogenase, α -glutserofosfatdehidrogenase.*
For citation: *Pestryaeva L.A., Tretyakova T.B., Deryabina E.G. et al. Age features of metabolism and cellular energy exchange in women // RMJ. 2018. № 5(1). P. 16–18.*

ВВЕДЕНИЕ

Старение населения во всем мире признано одной из глобальных проблем человечества. Если в 1990 г. во всем мире женщин в возрасте 50 лет и старше было 476 млн, то уже в 2013 г. их стало около 800 млн, а через 15 лет этот показатель увеличится почти в полтора раза [1]. Но наши знания о причинах и механизмах старения все еще ограничены.

Существуют различные теории патогенеза старения, в т. ч. митохондриальная, которая впервые была предложена в 1978 г. [2]. Согласно этой теории в основе старения лежит прогрессирующая потеря функциональной активности митохондрий в различных тканях организма.

Как известно, митохондрия отвечает за создание энергии в форме аденозинтрифосфата (АТФ) и участвует в механизмах передачи сигналов апоптоза. Нарушение клеточной энергетики приводит к полисистемным поражениям, сопровождается практически все патологические процессы, в т. ч. старение, поэтому большой интерес представляют изучение энергетического статуса человека и разработка диагностических критериев митохондриальной дисфункции как типового патологического процесса, не имеющего этиологической и нозологической специфики [3–5].

В пользу такой точки зрения свидетельствуют накопление в митохондриальной ДНК больших делеций и точечных мутаций в тканях пожилых индивидуумов и уменьшение количества копий, снижение с возрастом активности ферментов, обеспечивающих перенос электронов в дыхательной цепи, в лимфоцитах, скелетных мышцах и кардиомиоцитах. Как следствие этих процессов происходит увеличение продукции активных форм кислорода и прогрессирующее перекисное окисление липидов и белков мембран клеток, изменения морфологической структуры митохондрий и снижение мембранного потенциала митохондрий, обеспечивающего энергию для синтеза АТФ [2, 6].

С возрастом у человека одной из первых начинает угасать репродуктивная функция. При старении организма понижается чувствительность всех звеньев оси «гипоталамус — гипофиз — гонады» к сигналам прямой и отрицательной обратной связи от уровня управляющих структур мозга и до органов-мишеней [7]. Нереализованность регуляторных сигналов приводит к гиперфункции и истощению гипоталамуса, гипофиза и яичников. Разобщение регуляторных взаимоотношений в оси «гипоталамус–гипофиз–яичники» нарушает ритм менструального цикла и, наконец, овуляторный цикл прерывается и репродуктивная функция утрачивается. Показано, что метаболическая терапия с использованием митохондриальных субстратов способна существенно повышать фертильность [8], имеет «омолаживающий» эффект с симпатотонической активацией нейроэндокринной системы [9].

Разработаны многочисленные способы диагностики митохондриальной дисфункции. Наиболее простыми, доступными и достаточно точными являются методы, основанные на определении активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови. Чаще всего исследуется активность двух окислительно-восстановительных дегидрогеназ: сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ).

Проведенное нами ранее исследование показателей клеточного энергообмена у женщин с нарушением фертильности показало значительное (почти двукратное) снижение активности СДГ и α -ГФДГ по сравнению с фертильными женщинами [10].

Цель настоящего исследования: в сравнении изучить метаболизм и клеточный энергообмен у женщин репродуктивного возраста и в перименопаузе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Биохимическое и цитохимическое исследование крови выполнено у 50 небеременных женщин, которые по возрасту были поделены на 2 группы: 1-я (контрольная) группа — 25 женщин раннего репродуктивного возраста (средний возраст $25,7 \pm 3,8$ года), критерии включения в исследование: возраст 18–44 лет, регулярный менструальный цикл; 2-я (основная) группа — 25 женщин в возрасте 45 лет и старше (средний возраст $48,9 \pm 3,1$ года), критерии включения: возраст 45 лет и старше, отсутствие менопаузы.

Критерии исключения из исследования: беременность, менопауза, прием препаратов, содержащих половые гормоны.

Для оценки состояния клеточного энергетического обмена определяли активность СДГ и α -ГФДГ в лимфоцитах периферической крови цитохимическим методом в модификации Р.П. Нарциссова, с последующей визуальной морфометрией [11]. Показатели белкового, углеводного, липидного обмена (общий белок, альбумин, билирубин общий и конъюгированный, мочевины, креатинин, мочевины, глюкоза, гликированный гемоглобин, холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды), активность цитоплазматических ферментов: аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы определяли в образцах венозной крови на биохимическом автоматическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония) с использованием унифицированных тест-систем.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0. Описательная статистика включала расчет средней величины с учетом стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Равенство выборочных средних проверяли по t-критерию Стьюдента. Для оценки значимости различий между качественными признаками использован критерий хи-квадрат. Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Период полового созревания характеризовался своевременным менархе у 20 (80%) женщин основной группы и 22 (88%) — контрольной группы. Средний возраст наступления менархе составил $13,2 \pm 0,26$ года в основной и $12,8 \pm 0,43$ в контрольной группе. Раннее становление менструальной функции выявлено у 2-х (8%), позднее — у 3-х (12%) пациенток основной группы, в контроле — у 3-х (12%) и 4-х (16%) соответственно. В основной группе менструации установились сразу только

у 10 (40%) пациенток, у 15 (60%) — отмечено позднее установление менструального цикла (в течение 1,5–2 лет с момента менархе), тогда как в контрольной группе у 18 (72%) пациенток сразу установился регулярный цикл. На момент обследования все пациентки контрольной группы характеризовали менструальный цикл как регулярный, длительностью $27,6 \pm 0,83$ дня с колебаниями от 21 до 35 дней. Длительность менструального кровотечения не превышала 7 дней у всех обследованных женщин и составила, в среднем $5,12 \pm 0,27$ дня. Менопауза у пациенток основной группы — естественная (100%), наступила после 45 лет ($49 \pm 2,6$), длительность — 1–3 года. У 14 (64%) пациенток основной группы наблюдались заболевания, обусловленные нарушением нейрогуморальной регуляции: дискинезия желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей — у 7 (28%) пациенток, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу — у 10 (40%) ($p < 0,01$). На момент обследования обострения хронических экстрагенитальных заболеваний не отмечалось. Избыточная масса тела и ожирение (индекс массы тела > 25 кг/м²) чаще встречались у женщин в основной группе, чем в контрольной (76% (19) против 28% (7), $p < 0,01$).

В основной группе климактерический синдром был выявлен у 56% (14) женщин, в т. ч. средней и тяжелой степени — у 28% (7).

Исследование активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах крови выявило достоверные отличия между группами. Максимальная активность ферментов наблюдалась у женщин репродуктивного возраста (1-я группа): $21,22 \pm 1,23$ ед. СДГ и $12,6 \pm 0,45$ ед. α -ГФДГ, в перименопаузе активность ферментов энергообмена снизилась до $15,5 \pm 0,94$ ед. СДГ ($p < 0,001$) и $8,94 \pm 0,98$ ед. α -ГФДГ ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ показателей белкового обмена (общего белка, альбумина, мочевины, креатинина) выявил повышение средней концентрации всех исследуемых метаболитов с увеличением возраста. Так, например, содержание общего белка и альбумина составило в 1-й (контрольной) группе $75,1 \pm 1,1$ и $48,3 \pm 0,6$ г/л, во 2-й (основной) группе — $77,3 \pm 2,5$ и $51,4 \pm 3,1$ г/л соответственно, однако отличия были недостоверны.

Содержание мочевой кислоты во 2-й группе ($310,9 \pm 15,3$ мкмоль/л) было достоверно выше, чем у женщин репродуктивного возраста контрольной группы ($209,9 \pm 10,8$ мкмоль/л) ($p < 0,001$).

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов человека и высших позвоночных. Однако в настоящее время установлена и другая ее функция в организме — антиоксидантная. Анионы мочевой кислоты обладают способностью захватывать активные формы кислорода [12]. Возможно, повышение содержания мочевой кислоты у женщин во время перименопаузы объясняется компенсаторной реакцией организма на развитие оксидативного стресса и снижение активности антиоксидантной системы в этот период.

Содержание липидов крови (холестерин и триглицериды) с возрастом увеличивались: холестерин в 1-й группе — $4,8 \pm 0,2$ ммоль/л, во 2-й группе — $6,7 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,01$). Содержание триглицеридов в 1-й группе — $0,64 \pm 0,06$ ммоль/л, во 2-й группе — $1,86 \pm 0,31$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Содержание глюкозы с возрастом также увеличивалось: в 1-й группе — $5,2 \pm 0,1$ ммоль/л, во 2-й группе —

$5,5 \pm 0,5$ ммоль/л ($p > 0,05$). У обследованных пациенток не было выявлено сахарного диабета. Среди женщин старше 45 лет было отмечено 2 случая предиабета (гликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л и $< 7,0$ ммоль/л). У более молодых женщин нарушений углеводного обмена не выявлено.

По данным ВОЗ, сахарный диабет является основной причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний и занимает 3-е место в мире среди причин смертности. Сахарный диабет 2-го типа развивается постепенно и на первых порах незаметно для пациента. Состояние, предшествующее манифестации заболевания, называют предиабетом. Результаты первого национального эпидемиологического исследования NATION показали, что в России 19,3% населения, или около 20,7 млн человек, живут с предиабетом [13].

Таким образом, с возрастом возникает тенденция к ожирению и атеросклерозу, сахарному диабету 2-го типа, особенно в период перименопаузы, когда происходит естественное снижение синтеза половых гормонов. Как известно, менопауза является пусковым моментом в развитии менопаузального метаболического синдрома. Этот синдром относится к поздним обменным нарушениям менопаузы и представляет собой сочетание метаболических, гормональных и клинических нарушений у женщин в постменопаузе [14, 15]. Синдром объединяет абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, дислипидемию, артериальную гипертензию, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа, ранний атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, нарушения гемостаза, гиперурикемию, подагру, микроальбуминурию, гиперандрогению яичникового генеза. Клиническая значимость всех этих патологических изменений в конечном итоге заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются самой частой причиной смертности среди населения высокоразвитых стран [16].

Полученные данные позволяют по-новому взглянуть на механизмы старения репродуктивной системы. В настоящее время ввиду увеличения продолжительности жизни женщин это перспективное направление научного поиска крайне важно для сохранения репродуктивного потенциала и профилактики заболеваний старости на популяционном уровне [17].

Выводы

В результате проведенного исследования были установлены возрастные особенности метаболизма и клеточной биоэнергетики.

1. Высокая активность митохондриальных ферментов определяется у женщин репродуктивного возраста, в перименопаузе показатели снижаются.

2. Содержание основных метаболитов (общего белка, альбумина, глюкозы, холестерина, ЛПНП, триглицеридов, мочевой кислоты) с возрастом повышается, вероятно, это связано как со снижением процессов синтеза половых гормонов, так и со снижением клеточного энергообмена в период перименопаузы.

3. Изучение процессов внутриклеточного энергообмена на различных этапах онтогенеза является перспективным направлением научного поиска, крайне важного для сохранения репродуктивного потенциала и профилактики заболеваний старости на популяционном уровне.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>