

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 3.— С. 32—35.

Вплив про- та антиоксидантних процесів на формування гіпоандрогенії у хлопців підліткового віку



Д. А. Кашкалда, Л. Л. Сухова

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

Мета роботи — з'ясувати роль процесів вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту у формуванні гіпоандрогенії у хлопчиків-підлітків.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 54 підлітка 13—18 років з гіпоандрогенією (ГА) і 84 хлопчика аналогічного віку з нормальним статевим і фізичним розвитком (контрольна група). Визначали рівень тестостерону, показники вільнорадикального окислення (ВРО) і антиоксидантного захисту (АОЗ). При статистичній обробці результатів використовували критерій Уїлкоксона—Манна—Уїтні.

Результати та обговорення. Встановлено, що у хлопчиків-підлітків з ГА концентрація тестостерону в кілька разів нижче, ніж у контрольній групі, що підтверджує стан андрогенної недостатності. У обстежених зафіксовані порушення в співвідношенні процесів ВРО і АОЗ. Виявлено збільшення вмісту відновленого глутатіону (ВГ), зниження активності каталази і глутатіонпероксидази (ГПО). У половини пацієнтів збільшується концентрація карбонільованих білків, а у третини — підвищується рівень ТБК-активних продуктів. У підлітків з дефіцитом андрогенів в умовах низької активності каталази і ГПО, нейтралізація токсичних продуктів, що утворюються на початкових стадіях ВРО, сповільнюється, що приводить до окислювального стресу, підтвердженням чого є збільшений в 1,5 разу КОС.

Висновки. Отримані результати свідчать про формування у хлопчиків з ГА стану окислювального стресу, основним ініціатором якого є пригнічення системи АОЗ. Виявлені особливості змін показників АОЗ у хлопчиків у підлітковому віці дозволяють патогенетично обґрунтувати подальшу корекцію і профілактику антиоксидантної недостатності на початкових стадіях ГА, спрямовану на попередження прогресування даної патології.

Ключові слова: гіпоандрогенія, період статевого дозрівання, вільнорадикальне окислення, антиоксидантна активність.

Останнім часом у літературних джерелах приділяється велика увага «трофологічному синдрому» у сучасних підлітків. Цей синдром характеризується дисгармонійним фізичним розвитком, зниженням функціональних резервів, уповільненими темпами статевого розвитку [2]. Найчастіше трапляється затримка статевого розвитку (ЗСР) як одна з форм гіпоандрогенії (ГА) у хлопчиків пубертатного періоду. Поширеність ЗСР у різних популяціях варіює від 2,0 до 6,0 % [16, 22].

Відомо, що на становлення репродуктивної системи впливають процеси вільнорадикального окислення (ВРО) білків та ліпідів [4]. Інтенсивність процесів

ВРО визначається функціонуванням, з одного боку, систем, які продукують вільні радикали, з іншого — ферментативної та неферментативної ланок системи антиоксидантного захисту (АОЗ) [14]. Дисбаланс процесів ВРО та АОЗ призводить до окислювального стресу і пошкодження білків, нуклеїнових кислот і ліпідів біологічних мембран клітин [7].

Доведено наявність регуляторних механізмів взаємозв'язку рівня тестостерону з окисно-відновними процесами, зокрема вплив окислювального стресу на рівень цього гормону [19, 20, 29]. Окрім цього, розглядають про- та антиоксидантні ефекти андрогену [21, 23, 25].

Стаття надійшла до редакції 11 вересня 2019 р.

Кашкалда Діна Андріївна, к. біол. н., зав. лабораторії вікової ендокринології та обміну речовин
61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А
E-mail: da.kashkald@gmail.com

Таблиця

Показники систем ВРО та АОЗ у хлопців-підлітків із ГА

Показник	Контрольна група		Підлітки з ГА	
	n	M ± m Me	n	M ± m Me
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	19	4,44 ± 0,23 4,20	47	4,68 ± 0,28 4,38
Карбонільовані білки, Од/мл	51	0,92 ± 0,05 0,82	54	1,03 ± 0,06 0,99
Глутатіон відновлений, ммоль/л	25	0,21 ± 0,02 0,20	54	0,40 ± 0,03 0,36*
Глутатіонпероксидаза, мкмоль/хв · мл	85	10,88 ± 0,28 11,00	54	8,14 ± 0,46 7,55*
Супероксиддисмутаза, Од/хв · мл	85	1,45 ± 0,02 1,52	54	1,44 ± 0,05 1,60
Каталаза, мкмоль/хв·мл	14	21,04 ± 0,87 21,80	42	15,88 ± 1,11 16,25*
Коефіцієнт оксидативного стресу, ум. од.	19	0,45 ± 0,03 0,44	47	0,67 ± 0,05 0,60*

Примітка. *Достовірна різниця показників порівняно з контрольною групою.

Трапляються поодинокі дослідження, присвячені визначенню показників системи перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту як діагностичних маркерів виявлення порушень функції репродуктивної системи та прогнозу їх можливого розвитку у хлопців підліткового віку [6, 9].

Мета роботи — здійснити оцінку впливу процесів вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту на формування гіпоандрогенії у хлопців підліткового віку.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 54 хлопці віком 13—18 років із ГА та 84 підлітки аналогічного віку з нормальним статевим та фізичним розвитком (контрольна група). У них визначали рівень тестостерону у сироватці крові імуноферментним методом (набір «Бест Діагностик», Україна). Стан системи ВРО оцінювали за рівнем ТБК-активних продуктів (ТБК) [12] і карбонільованих білків (КБ) [5] у сироватці крові. Стан системи АОЗ оцінювали за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) [15] та активністю глутатіонпероксидази (ГПО) [28] у цільній крові, активністю супероксиддисмутази (СОД) [13] і каталази [1] у сироватці крові. Як інтегральний показник для оцінки порушень процесів ВРО та АОЗ вираховували коефіцієнт окислювального стресу (КОС) — співвідношення показників прооксидантної та антиоксидантної систем за формулою:

$$\text{КОС} = (\text{ТБК} + \text{КБ}) / (\text{СОД} + \text{ГПО}) [26].$$

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою пакета програм Microsoft Office, Statgraphics Plus 5.1. Для оцінки достовірності відмінностей між вибірками використовували критерій Уїлкоксона—Манна—Уїтні. Дані представлені у вигляді медіани (Me) та середніх значень (M ± m).

Результати та обговорення

У ході дослідження встановлено, що у хлопців-підлітків із ГА середній показник рівня тестостерону становить (1,74 ± 0,27) нмоль/л. Цей показник значно нижчий порівняно з таким у контрольній групі — (21,16 ± 0,15) нмоль/л (p < 0,00001), що підтверджує наявність стану андрогенної недостатності.

Отримані у ході дослідження показники про- та антиоксидантної систем у підлітків з андрогенною недостатністю представлені у таблиці.

Аналіз даних, наведених у таблиці, показує, що середні показники ВРО у підлітків із ГА не мають достовірних відмінностей порівняно з контрольною групою. Однак індивідуальний аналіз цих показників встановив, що у 53,7 % пацієнтів збільшується концентрація КБ у сироватці крові, а у третини — рівень ТБК. Водночас привертає до себе увагу низький рівень ТБК у 34,0 % хлопчиків з андрогенною недостатністю. Враховуючи важливу роль процесів ВРО у синтезі стероїдних гормонів [3, 8, 24], можна припустити, що зниження інтенсивності процесів ВРО відображає пригнічення найважливіших процесів життєдіяльності організму і може бути предиктором несприятливого прогнозу розвитку низки захворювань [10] зокрема.

На відміну від показників, що характеризують процеси ВРО, у хлопців-підлітків із ГА реєструють істотні зміни стану системи АОЗ, особливо компонентів системи глутатіону.

Як впливає з даних, представлених у таблиці, у хлопців-підлітків з андрогенною недостатністю вміст ВГ у цільній крові достовірно (p < 0,0004) підвищений удвічі. Причому підвищений рівень відновленого глутатіону, який є одним з основних низькомолекулярних антиоксидантів, виявлено у 63,0 % випадків. Водночас активність ГПО знижується на 25,2 % порівняно з показником у контрольній групі (p < 0,00001), пригнічення активності

цього ферменту спостерігається більш ніж у половини підлітків із ГА (57,4 %). Виявлено також зниження (на 24,6 %) активності антиперекисного ферменту каталази у сироватці крові ($p < 0,003$), низький рівень каталази мають 57,1 % хлопців-підлітків з цією патологією.

Доведено, що знешкодження перекису водню та гідроперекисів ненасичених жирних кислот здійснюють ферментативні (ГПО та каталаза) та неферментативні (ВГ) ланки системи АОЗ [11, 17, 18]. Можна припустити, що у підлітків з андрогенною недостатністю внаслідок низької активності каталази та ГПО, незважаючи на високу концентрацію ВГ, знешкодження токсичних продуктів, утворених на початкових етапах ВРО, сповільнюється. Це призводить до виникнення оксидативного стресу, наявність якого підтверджує збільшення КОС у 1,5 разу ($p < 0,01$). Результати нашого дослідження узгоджуються з даними літератури, які свідчать про те, що при гіпогонадизмі спостерігається стан оксидативного стресу [27].

Аналіз отриманих даних встановив, що андрогенна недостатність у хлопців-підлітків пубертатного віку супроводжується дисбалансом процесів

ВРО та АОЗ. У пацієнтів із ГА спостерігається стимуляція процесів ВРО (збільшення рівня КБ і ТБК-активних продуктів) і пригнічення активності ферментативної ланки (зниження рівня ГПО та каталази).

Висновки

На підставі результатів дослідження встановлено, що у хлопців-підлітків із ГА є дисбаланс процесів ВРО та АОЗ. У третини пацієнтів збільшується концентрація ТБК-продуктів, у половини – підвищується рівень КБ та КОС, знижується активність антиперекисних ферментів (ГПО і каталази). Отримані дані свідчать про формування у хлопців з андрогенною недостатністю стану оксидативного стресу, який ініціює головним чином пригнічення активності системи АОЗ.

Результати дослідження щодо особливостей динаміки показників АОЗ у хлопців підліткового віку з ГА можуть бути використані для патогенетичного обґрунтування подальшої корекції та профілактики антиоксидантної недостатності на початкових етапах захворювання.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту – Д. А. Кашкалда; збір даних, опрацювання, редагування – Л. Л. Сухова.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В. А., Орел В. Э., Карнаух И. М. Перекисное окисления липидов и радиация. — К.: Научная мысль, 1991. — 256 с.
2. Баранов А. А. Состояние здоровья детей Российской Федерации // Педиатрия. — 2012. — № 91 (3). — С. 9—14.
3. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовск. обозрват. журн. — 2000. — Т. 6. — № 12. — С. 13—19.
4. Даренская М. А., Колесникова Л. И., Бардымова Т. П. и др. Закономерности изменений показателей процесса перекисацции липидов у практически здоровых в различные периоды становления репродуктивной системы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 1. — С. 119—122.
5. Дубинина Е. Е., Морозова С. Г., Леонова Н. В. и др. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами // Вопросы медицинской химии. — 2000. — Т. 46 (4). — С. 398—409.
6. Загарских Е. Ю. Медико-социальные аспекты формирования нарушений репродуктивного потенциала у мальчиков подросткового возраста, проживающих в промышленных центрах // Междунар. эндокрин. журн. — 2011. — № 1 (33). — С. 108—117.
7. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньшикова Е. Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. — М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. — 343 с.
8. Казимирчук В. К., Мальцев В. И. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека // Здоров'я України. — 2004. — № 14. — С. 34—36.
9. Колесникова Л. И., Сутурина Л. В., Лабыгина А. В. и др. Состояние репродуктивного здоровья, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у подростков, проживающих в крупном промышленном центре Ангарск // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — № 5 (43). — С. 42—47.
10. Корж Е. В., Хиль Ю. Н., Ярцева П. А. О диагностической ценности чрезмерного угнетения процессов перекисного окисления липидов крови // Врач. дело. — 2000. — № 5. — С. 101—103.
11. Коржов В. И., Жадан В. Н., Коржов М. В. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты (обзор литературы) // Журн. АМН Украины. — 2007. — Т. 13. — № 1. — С. 3—19.
12. Коробейников Э. Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. — 1989. — № 7. — С. 8—10.
13. Костюк В. А., Потапович А. К., Ковалева Ж. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы // Вопросы мед. химии. — 1990. — Т. 36. — № 2. — С. 83—91.
14. Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. — Новосибирск: АРТА, 2008. — 284 с.
15. Мишенева В. В., Горюхина Т. А. Наличие глутатиона в нормальных и опухолевых тканях человека и животных // Вопросы онкологии. — 1968. — Т. 14. — № 10. — С. 46—49.
16. Плехова Е. И. Задержка полового развития // Избранные лекции по клинической андрологии: Монография / Под ред. Е. В. Луцицкого и В. А. Бондаренко. — К. — Харьков. — 2010. — С. 6—34.
17. Ткаченко Г. М., Скалецька Н. М. Стан прооксидантної та антиоксидантної систем крові дітей, що проживають в екологічно несприятливому регіоні // Environment & Health. — 2009. — № 3. — С. 23—26.
18. Тяжка О. В., Загородня Я. М. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у дітей різного віку // Перинатология и педиатрия. — 2016. — № 2 (66). — С. 101—105.
19. Abdel-Khalek H. Younesa, Mohammed Essam M. Alib, Essam-Eldeen M. Mohameda et al. Semen parameters, serum testosterone, and oxidative stress in primary and secondary infertile men with varicocele // Human Andrology. — 2011. — N 1. — P. 44—47.
20. Adekola S. A., Charles-Davies M. A., Onifade A. A. et al. Oxidative stress biomarkers and their relationship with testosterone in male auto mechanics in Ibadan, Nigeria // British Journal of Medicine & Medical Research. — 2016. — N 12 (9). — P. 1—11.
21. Alonso Alvarez C., Bertrand S., Faivre B. et al. Testosterone and oxidative stress: the oxidation handicap hypothesis // Proc. Biol. Sci. 2007. — N 274. — P. 819—825.
22. Busiah K., Belien V., Dallot N. et al. Diagnosis of delayed puberty // Arch. Pediatr. — 2007. — Vol. 14. — N 9. — P. 1101—1110.
23. Douglas Popp Marin, Anaysa Paola Bolin, Rita de Cassia Macedo

- dos Santos et al. Testosterone suppresses oxidative stress in human neutrophils // *Cell Biochem. Funct.* — 2010. — N 28. — P. 394–402.
24. Hasnis E., Reznick A. Z. Antioxidants and healthy aging // *Israel Med. Assoc. J.* — 2003. — Vol. 5. — P. 368–370.
25. Klapinska B., Jagzs S., Sadowska-Krepa E. et al. Effects of castration and testosterone replacement on the antioxidant defense system in rat left ventricle // *J. Physiol. Sci.* — 2008. — N 58. — P. 173–177.
26. Kolesnikova L. I., Semyonova N. V., Grebenkina L. A. et al. Integral indicator of oxidative stress in human blood // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* — 2014. — N 157 (6). — P. 715–717.
27. Mancini A., Leone E., Festa R. et al. Effects of testosterone on antioxidant systems in male secondary hypogonadism // *J. Androl.* — 2008. — N. 29. — P. 622–629.
28. Mills G. C. The purification and properties of glutathione peroxidase of erythrocytes // *J. Biol. Chem.* — 1959. — Vol. 234. — N 3. — P. 502–506.
29. Mona Abdullah Al-Dameghk. Stress-Induced Changes in Testosterone Secretion in Male Rats: Role of Oxidative Stress and Modulation by Antioxidants // *Open Journal of Animal Sciences.* — 2014. — N. 4 — P. 70–78.

Влияние про- и антиоксидантных процессов на формирование гипоандрогении у мальчиков подросткового возраста

Д. А. Кашкалда, Л. Л. Сухова

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

Цель работы — выяснение роли процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в формировании гипоандрогении у мальчиков-подростков.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 54 подростка 13–18 лет с гипоандрогенией (ГА) и 84 мальчика аналогичного возраста с нормальным половым и физическим развитием (контрольная группа). Определяли уровень тестостерона, показатели свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ). При статистической обработке результатов использовали критерий Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у мальчиков-подростков с ГА концентрация тестостерона в несколько раз ниже, чем в контрольной группе, что подтверждает состояние андрогенной недостаточности. У обследованных зафиксированы нарушения в соотношении процессов СРО и АОЗ. Выявлено увеличение содержания восстановленного глутатиона (ВГ), снижение активности каталазы и глутатионпероксидазы (ГПО). У половины пациентов увеличивается концентрация карбонилированных белков, а у трети — повышается уровень ТБК-активных продуктов. У подростков с дефицитом андрогенов в условиях низкой активности каталазы и ГПО нейтрализация токсичных продуктов, образующихся на начальных стадиях СРО, замедляется, что приводит к окислительному стрессу, подтверждением чего является увеличенный в 1,5 раза КОС.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о формировании у мальчиков с ГА состояния оксидативного стресса, основным инициатором которого является угнетение системы АОЗ. Выявленные особенности изменений показателей АОЗ у мальчиков в подростковом возрасте позволяют патогенетически обосновать последующую коррекцию и профилактику антиоксидантной недостаточности на начальных стадиях ГА, направленную на предупреждение прогрессирования данной патологии.

Ключевые слова: гипоандрогения, период полового созревания, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная активность.

The effect of pro- and antioxidant processes on the formation of hypoandrogenism of adolescent boys

D. A. Kashkald, L. L. Sukhova

SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Objective — to establish the role of free radical oxidation and antioxidant defense processes in the development of hypoandrogenism (HA) in adolescent boys.

Materials and methods. A total of 54 adolescent boys aged 13–18 years with HA were examined. The control group consisted of 84 boys of similar age with normal sexual and physical development. Determined the concentration of testosterone, indicators of free radical oxidation (FRO) and antioxidant defense (AOD). Statistical analysis of was performed using the WilcoxonMann-Whitney test.

Results and discussion. It has been established that testosterone level in adolescent boys with HA is several times less than in the control group, which confirms the presence of androgen deficiency in this cohort. In the examined patients, there were abnormalities in the ratio of processes FRO and AOD. A significant increase in reduced glutathione (RG) level, a decrease in the activity of catalase and glutathione peroxidase (GPO) were revealed. In half of the patients, the concentration of carbonylated proteins increases, while in a third, the concentration of TBAactive products increases. In adolescents with androgen deficiency in conditions of low activity of catalase and GPO, despite the high concentration of RG, neutralization of toxic products formed in the initial stages of FRO slows down, which leads to oxidative stress as shown by an increase of 1.5 times the coefficient of oxidative stress.

Conclusions. The results indicate the formation of oxidative stress in boys with HA, the main initiator of which is the inhibition of the AOD system. The revealed features of changes in AOD parameters in adolescent boys allow pathogenetically substantiate the subsequent correction and prevention of antioxidant deficiency in the initial stages of HA, aimed at preventing the progression of this pathology.

Key words: hypoandrogenism, puberty, free radical oxidation, antioxidant activity.