

Роль оксидативного стресса в формировании постменопаузального остеопороза

И.С.Захаров, Г.И.Колпинский, Г.А.Ушакова, Г.В.Вавин

ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме

В представленном обзоре рассматривается вопрос влияния оксидативного стресса на процессы метаболизма костной ткани. Показано значение прооксидантов в физиологии и патологии ремоделирования кости. Ключевую роль оксидативный стресс начинает играть в постменопаузальном периоде. Это связано со снижением уровня эстрогенов и формированием инволюционных изменений в организме, включая костный обмен. Кроме того, в статье затрагиваются вопросы антиоксидантной защиты, участвующей в сохранении костного гомеостаза.

Ключевые слова: активные формы кислорода, прооксиданты, перекисное окисление липидов, оксидативный стресс, антиоксиданты, остеопороз.

The role of oxidative stress in the formation of postmenopausal osteoporosis

I.S.Zakharov, G.I.Kolpinskiy, G.A.Usbakova, G.V.Wavin

Summary

In the present review discusses the impact of oxidative stress on bone metabolism. Shows the importance of pro-oxidants in the physiology and pathology of bone remodelling. Key role oxidative stress begins to play in post-menopausal. This is due to a decrease in estrogen levels and the formation of involutional changes in the body, including bone metabolism. Furthermore, the article addresses the issues of antioxidant protection involved in maintaining bone homeostasis.

Key words: reactive oxygen species, pro-oxidants, lipid peroxidation, oxidative stress, antioxidants, osteoporosis.

Сведения об авторах

Захаров Игорь Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: isza@mail.ru

Колпинский Глеб Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ГБОУ ВПО КемГМА, глав. врач МБУЗ ККДЦ. E-mail: glebss@mail.ru

Ушакова Галина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО КемГМА

Вавин Григорий Валерьевич – канд. мед. наук, зам. глав. врача ГБУЗ КОКБ по лабораторной диагностике, зав. центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО КемГМА

Климактерический период характеризуется инволюционными процессами, которые неизбежно приводят к метаболическим изменениям в организме женщины [12]. В последние годы большое число научных работ посвящено роли оксидативного (окислительного) стресса в формировании разных патологических процессов в организме – ишемических нарушений, иммунных, метаболических, онкологических, воспалительных заболеваний [3, 4, 7, 10, 17]. Существуют публикации, описывающие влияние оксидативного стресса на формирование остеопороза [20, 29, 32].

Понятие оксидативного стресса

Термин «оксидативный стресс» ввел H.Sies в начале 90-х годов прошлого столетия, под ним понимается дисбаланс между прооксидантной и антиоксидантной системами. Прооксидантами являются так называемые активные формы кислорода (АФК, англ. reactive oxygen species). АФК – это собирательное понятие, объединяющее ряд соединений, образованных восстановленной молекулой кислорода: супероксид анион-радикал, гидроксил-радикал, пероксид-радикал, синглетный радикал, гипохлорит, перекись водорода, озон.

В физиологических условиях ряд представителей АФК – высокорезактивные радикалы играют важное значение в разных функциях организма [11]. Так, свободные радикалы принимают участие в деятельности фагоцитов, микросомальном окислении чужеродных химических соединений, разрушении бактерий, иммунологически несовместимых, злокачественных клеток, играют значимую роль в течении воспалительного процесса [5]. АФК являются стимуляторами клеточного апоптоза [40]. Кроме того, АФК, воздействуя на остеокласты, участвуют в ремоделировании костной ткани [37].

В то же время ряд эндо- и экзогенных факторов (таких как гипоксия, ксенобиотики, поллютанты, радиационное воздействие, интоксикация, инфекционные агенты) при-

водит к избыточности свободных радикалов, формируя оксидативный стресс. Проявлениями оксидативного стресса являются: активизирование процессов перекисного окисления липидов, инактивирование ферментов, окислительная модификация белков и ДНК. Продуктами перекисного окисления липидов являются диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, гидроперекиси, основания Шиффа [1]. Избыточность перечисленных продуктов способствует развитию разных патологических процессов и связанных с ними заболеваний [23].

Оксидативный стресс имеет важное значение в патогенезе нарушений, связанных с климактерическим синдромом. В проведенном исследовании с участием 93 женщин постменопаузального периода [33] было показано, что гипостроения, возникающая после наступления менопаузы, ассоциирована с повышением реактивности свободных радикалов. В свою очередь, высокая активность свободных радикалов приводит к формированию метаболических нарушений.

Результаты другого проспективного исследования свидетельствуют о прогностическом значении признаков оксидативного стресса у женщин пременопаузального периода в формировании последующих климактерических расстройств [14]. Так, в основной группе (у женщин с климактерическими расстройствами) изначально уровень показателей перекисного окисления липидов был достоверно выше, а уровень эндогенных антиоксидантов – каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) – ниже показателей контрольной группы.

Механизмы воздействия АФК на резорбцию костной ткани

Резорбция костной ткани, индуцируемая остеокластами, в норме является неотъемлемой частью обновления (ремоделирования) кости. АФК через взаимодействие с лигандом рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа В (receptor activator of NF-kappa B ligand –

RANKL) принимают непосредственное участие в дифференцировке гемопоэтических клеток, способствуя формированию остеокластов [41]. В настоящее время RANKL отводится важное значение в резорбтивных процессах [27]. RANKL экспрессируется в разных клетках, включая остеобласты и остеокласты. В исследованиях было показано, что RANKL способствует увеличению количества остеокластов, вследствие чего развиваются остеопороз и гиперкальциемия [24, 36].

В течение репродуктивного периода у женщины существует баланс между костеобразованием и резорбцией костной ткани. В то же время неконтролируемое течение оксидативного стресса может приводить к преобладанию резорбтивных процессов и формированию остеопороза.

В проведенных исследованиях были получены данные об усилении резорбции костной ткани у крыс при воздействии ряда поллютантов, что способствовало формированию остеопороза [8, 9]. При этом выявлено достоверное повышение уровня образования АФК и усиление свободнорадикальных процессов при длительном воздействии поллютантов. Кроме того, были снижены показатели антиоксидантной системы, отмечалось уменьшение уровня эстрадиола у самок крыс.

Уровень продукции эстрогенов играет важную роль в костном метаболизме. Эстрогены, начиная с пубертатного возраста, оказывают значимое влияние на формирование скелета, стимулируя рост кости, способствуя наступлению пика костной массы к 20–30-летнему возрасту и поддерживая костный гомеостаз вплоть до периода менопаузы. Нарастающий дефицит эстрогенов в климактерическом периоде приводит к уменьшению костной массы, в результате чего возникает остеопороз. Влияние эстрогенов на метаболизм костной ткани осуществляется за счет воздействия на эстрогеновые рецепторы, что приводит к пролиферации остеобластов, подавлению активности остеокластов и, как следствие, снижению резорбтивных процессов. Эстрогены блокируют синтез ряда интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α , RANKL, которые обладают активирующим действием на остеокласты [16]. При этом важную роль во взаимодействии указанных агентов играют АФК [19, 22, 31, 35, 38].

Стероидные гормоны, включая и эстрогены, обладают антиоксидантной активностью [1]. В связи с этим гипострогения, связанная с менопаузой, овариоэктомией либо гипогонадизмом другой этиологии, неизбежно приводит к формированию оксидативного стресса и, как следствие, развитию остеопороза.

Методы определения АФК

С целью исследования реакций с участием АФК используют методы электронного парамагнитного резонанса и хемилюминесценции [2, 5, 39].

Электронный парамагнитный резонанс позволяет выявлять АФК, однако в биологических системах данный метод демонстрирует невысокую чувствительность. Чем более активен свободный радикал, тем сложнее его выявить методом электронного парамагнитного резонанса. Кроме того, настоящий метод является достаточно затратным [13].

В отличие от электронного парамагнитного резонанса метод хемилюминесценции обладает достаточной чувствительностью к определению свободных радикалов. Очень важно, что метод хемилюминесценции не зависит от реактивности радикалов, поэтому способен регистрировать даже самые активные радикалы, концентрация которых очень низкая [2].

Антиоксидантная (антиокислительная) система

В противовес прооксидантным агентам существует антиоксидантная (антиокислительная) система, основной задачей которой является предотвращение патологических процессов, связанных с оксидативным стрессом. Антиоксиданты условно можно разделить на ферментные (глутатионпероксидаза, СОД, каталаза, глутатионредуктаза) и низкомолекулярные (аскорбиновая кислота, токоферолы,

ретинолы, флавоноиды, мочева кислота, билирубин). Некоторые авторы к веществам с антиоксидантным действием относят стероидные гормоны (в том числе и эстрогены) [1, 26]. Перечисленные вещества предотвращают избыточное образование АФК и продуктов перекисного окисления липидов [1].

Среди представителей фермента СОД наиболее активными считаются медь- и цинксодержащие СОД. СОД переносит супероксидные радикалы в менее активную гидроперекись, а также является важным компонентом антиоксидантной защиты организма. В работе A.Behfar (2008 г.) было определено, что при остеопорозе уровень СОД достоверно повышается. В исследовании с участием 192 женщин была выявлена зависимость между уровнем СОД плазмы крови и показателями минеральной плотности кости [20]. Данный факт свидетельствует о напряжении антиоксидантной системы в процессе формирования остеопоротических изменений, которые сопряжены с высокой активностью свободных радикалов.

Поскольку в состав одной из изоформ СОД входит цинк, его дефицит приводит к подавлению антиоксидантной защиты СОД [29].

Глутатионпероксидаза (ГлП) способствует восстановлению гидроперекиси в воду. Выделяют селенсодержащую ГлП – ГлП-I, участвующую в процессах иницирования АФК, и ГлП-II, которая не содержит селен. Последняя изоформа фермента играет важную роль в разложении гидроперекиси липидов. Таким образом, эффективность антиоксидантной активности ГлП отчасти зависит от поступления селена в организм [15].

Фермент каталаза содержится практически во всех тканях организма, способствуя переходу гидроперекиси в воду. V.Jannata и соавт. (2010 г.) в проведенном исследовании (n=138) отметили снижение активности каталазы у женщин с низкой минеральной плотностью кости [25].

В экспериментах была выявлена обратная зависимость между активностью ГлП, каталазы и прооксидантами (гидроперекисью, диеновыми каталогатами) [6].

Среди неферментных низкомолекулярных антиоксидантов важную роль в коррекции оксидативного стресса играют аскорбиновая кислота, токоферолы, ретинолы.

В исследовании D.Maggio (n=75) было показано, что дефицит аскорбиновой кислоты, α -токоферола, ретинола ассоциирован со снижением костной массы и развитием остеопороза [28].

Кроме того, было выявлено снижение уровня малонового диальдегида при введении в организм аскорбиновой кислоты, α -токоферола, что положительно сказывалось на показателях костного метаболизма у пациентов с остеопорозом [30, 34].

В созданной модели менопаузы у крыс путем билатеральной овариоэктомии назначение ретинола в течение 30-дневного периода способствовало коррекции показателей оксидативного стресса [21].

В клинической практике использование антиоксидантных препаратов нашло широкое применение. Комплекс витаминов и минералов Селцинк® Плюс включает несколько антиоксидантных веществ, что повышает эффективность и комплаентность препарата в коррекции оксидативного стресса у женщин постменопаузального периода. В состав комплекса Селцинк® Плюс входит аскорбиновая кислота, α -токоферол, β -каротин, цинк и селен. Преимуществами данного комплекса является содержание в составе как неферментных низкомолекулярных антиоксидантов (аскорбиновой кислоты, α -токоферола, β -каротина), так и микроэлементов цинка и селена, входящих в состав СОД и ГлП. В результате этого осуществляется комплексное антиокислительное воздействие.

Таким образом, оксидативный стресс играет важную роль в процессе формирования постменопаузального остеопороза. В связи с этим наряду с основной линией антирезорбтивных препаратов имеет смысл применять комплексы, содержащие антиоксидативные компоненты, с целью коррекции оксидативного стресса и регулирования костного гомеостаза.



www.selzink.ru

PEK11AMA.RU.77.99.13.003.E.014547.10.12 от 15.10.2012

5 составляющих здоровья женщины

Цинк 7,2мг

- обеспечивает контроль экспрессии генов в процессе пролиферации и дифференцировки клеток[1]
- участвует в формировании чувствительности к различным гормонам и факторам роста [1]

Селен 50мкг

- необходим для антиоксидантной защиты клеточных мембран [2]

β-Каротин 4,8мг

Витамин С 180мг

Витамин Е 31,5мг

- регулярный прием снижает риск возникновения рака молочной железы в постменопаузе [3]
- сильнейшие антиоксиданты, защищающие клеточные структуры от повреждения свободными радикалами
- способствуют репаративным процессам в тканях мочеполовой системы
- проявляют синергизм в отношении друг друга [4]

СЕЛЦИНК® ПЛЮС

- снижает риск развития и прогрессирования остеопороза [5]
- препятствует прогрессированию урогенитальных расстройств в климактерии [6]
- способствует сохранению здоровья кожи, ногтей, волос [7]



Литература:

1. Фофанова И.Ю. Современные поливитаминные препараты (обзор литературы) | Патология беременности, 2004. Т. 6. № 2.
2. Анисимов В.Н. Современные представления о природе старения // Успехи современной биологии. 2000. №2. С. 156-164.
3. Sai Yi Pan et al. Antioxidants and breast cancer risk - a population-based case-control study in Canada BMC Cancer. 2011
4. В.Г. Ребров, О.А. Громова Витамины, макро- и микроэлементы. ГЭОТАР-Медиа 2008
5. И.С. Захаров, Г.И. Колпинский, Г.А. Ушакова, Г.В. Вавин «Роль оксидативного стресса в формировании постменопаузального остеопороза», Гинекология №1, 2014
6. В.Е. Балаш, Л.А. Ковалёва «Урогенитальные расстройства в климактерии, особенности лечения», Гинекология №1, 2014
7. О.А. Громова, «Ультрафиолетовое облучение: польза и вред, 2014» selzink.ru

«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»

115088, г. Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 99

Тел./факс: +7 (495) 665-6103

БАД. Не является лекарственным средством.

Список использованной литературы

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989.
2. Владымирсов Ю.А., Проскурнина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. Успехи биологической химии. Т. 49, 2009; с. 341–88.
3. Воронцова Н.Л., Богданов М.В., Головкин А.С. и др. Динамика показателей окислительного стресса в крови больных ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования. Бюл. сиб. медицины. 2012; 4: 13–7.
4. Горожанская Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях. Клин. лаб. диагностика. 2010; 6: 28–41.
5. Донцов В.И., Крутько В.Н., Мрикаев Б.М., Уханов С.В. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении. В кн.: Труды ИСА РАН. Т. 19, 2006; с. 50–69.
6. Каган В.Е., Савов В.М., Диденко В.В. и др. Бюл. эксперим. биологии. 1984; 6: 664–6.
7. Камбачокова З.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных рецидивирующим генитальным герпесом. Журн. инфектологии. 2011; 3 (2): 63–7.
8. Камшилов Ф.Х., Бикметова Э.Р., Меньшикова И.А. и др. Особенности метаболизма костной ткани крыс при длительной интоксикации дихлорэтаном. Материалы 7-й международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины». Астраханский мед. журн. 2010; 1: 245–7.
9. Камшилов Ф.Х., Иванова Г.В., Фахриатова Е.Р. и др. Ремоделирование костной ткани при действии хлорпроизводных алифатических углеводородов. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Связь заболевания с профессией с позиций доказательной медицины». Казань, 2011; с. 274–6.
10. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Успехи соврем. биологии. 1990; 110 (1 (4)): 20–33.
11. Кулинский В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита. Соросовский образовательный журн. 1999; 1: 2–7.
12. Медицина климатерия. Под ред. В.П. Сметник. Ярославль: Литера, 2006.
13. Осипов А.Н., Савов В.М., Яхьяев А.В. и др. Биофизика. Т. 29, 1984; 4: 533–6.
14. Подгорнова Н.А., Гречканев Г.О. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы защиты как прогностический критерий тяжести течения климактерического синдрома. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2010; 2: 13–5.
15. Тютельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А. и др. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. М.: Изд-во РАМН, 2002.
16. Чечина О.Е., Биктасова А.К., Сазонова Е.В. и др. Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции апоптоза. Бюл. сиб. медицины. 2009; 2: 67–72.
17. Шепелев А.П., Корниченко И.В., Шестопалов А.В. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней. Вopr. мед. химии. 2000; 46 (2): 110–6.
18. Altindag Z, Erel O, Soran N et al. Total oxidative/anti-oxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. Rheumatol Int 2008; 28: 317–21.
19. Arnal JF et al. Eibhnylestradiol does not enhance the expression of nitric oxide synthase in bovine endothelial cells but increases the release of bioactive nitric oxide by inhibiting superoxide anion production. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 4108–13.
20. Behfar AA, Sadeghi N, Oveisi MR et al. The plasma antioxidant activity of superoxide dismutase enzyme in osteoporosis. Acta Medica Iranica 2008; 46 (6): 441–6.
21. Behr GA, Schnorr CE, Moreira JC. Increased blood oxidative stress in experimental menopause rat-model: the effect of vitamin A lowdose supplementation upon antioxidant status in bilateral ovariectomized rats. Fundam Clin Pharmacol 2012; 26: 235–49.
22. Grassi F, Robbie-Ryan M, Olan W et al. Oxidative stress induced dendritic cell-dependent T cell activation. A novel mechanism by which estrogen deficiency causes bone loss. J Bone Miner Res 2005; 20: S37.
23. Harman D. Ann NY Acad Sci 1994; 717: 257–66.
24. Horowitz MC, Xi Y, Wilson K, Kacena MA. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. Cytokine Growth Factor Rev 2001; 12: 9–18.
25. Jamnata B, Oveisib M-R, Sadeghib N et al. The erythrocyte catalase enzyme activity in Iranian osteoporotic women. Iranian J Pharmaceutical Sci Winter 2010; 6 (1): 19–24.
26. Lean JM, Davies JT, Fuller K et al. A crucial role for thiol antioxidants in estrogen-deficiency bone loss. J Clin Invest 2003; 112 (6): 915–23.
27. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph node organogenesis. Nature 1999; 397: 315–23.
28. Maggio D, Barabani M, Pierandrei M et al. Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women: Results of a cross-sectional study. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88 (4): 1523–7.
29. Smetnana MJ, Arruda EM, Faulkner JA et al. Reactive oxygen species on bone mineral density and mechanics in Cu, Zn superoxide dismutase (SOD1) knockout mice. Biochem Biophys Res Commun 2010; 403 (1): 149–53.
30. Murray RK, Keeley FW. Structure and function of lipid soluble vitamins. In: Murray RK, Grammer DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's biochemistry. 25th ed. Lange medical Books, Stamford, Connecticut Mc Graw Hill, 2000; p. 648–50.
31. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. Lancet 1994; 343: 269–70.
32. Sanchez-Rodriguez MA, Ruiz-Ramos M, Correa-Munoz E, Mendoza-Nunez VM. Oxidative stress as a risk factor for osteoporosis in elderly Mexicans as characterized by antioxidant enzymes. BMC Musculoskelet Disord 2007; 19: 124.
33. Sanches-Rodriguez MA, Zacarias-Flores M, Arronte-Rosales A. Menopause as risk factor for oxidative stress. Menopause 2012; 19: 361–7.
34. Chavan SN, More U, Mulgund S et al. Effect of supplementation of vitamin C and E on oxidative stress in osteoporosis. Indian J Clin Biochem 2007; 22 (2): 101–5.
35. Sawada H et al. Mechanisms of antiapoptotic effects of estrogens in nigral dopaminergic neurons. FASEB J 2000; 14: 1202–14.
36. Roux S, Orcel P. Bone loss Factors that regulate osteoclast differentiation: an update. Arthritis Res 2000; 2: 451–6.
37. Srinivasan S, Koenigstein A, Joseph J et al. Role of Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Osteoclast Differentiation. Ann NY Acad Sci 2010; 1192 (1): 245–52.
38. Sudob N et al. Estrogen prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. Circulation 2001; 103: 724–9.
39. Valgimigli L, Pedulli GF, Paolini M. Free Radic Biol Med 2001; 31 (6): 708–16.
40. Wiseman H, Halliwell B. Biochem J 1996; 313 (1): 17–29.
41. Xu Y, Morse LR, Bezerra da Silva RA et al. PAMM: A Redox Regulatory Protein That Modulates Osteoclast Differentiation. Antioxid Redox Signal; 13: 27–37.