

АНТИОКСИДАНТНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

(сообщение II)

Р.Г.Мокацян, К.Б.Акунц, Э.М.Микаелян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
медицинский центр "Эребуни"/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: гиперпролактинемия, перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиоксидантная система (АОС), свободнорадикальная патология

Гиперпролактинемия является одним из самых распространенных гипоталамо-гипофизарных эндокринных нарушений. Функциональная гиперпролактинемия возникает при функциональных расстройствах нейротрансмиссивного контроля секреции пролактина со стороны гипоталамуса и гипофиза [1].

Нами установлено, что при функциональной гиперпролактинемии в эритроцитарных мембранах значительно активируются реакции ПОЛ, возрастает концентрация агрессивных мембранотоксичных продуктов свободнорадикального окисления липидов: ацилгидроперекисей, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и шиффовых оснований.

В данном сообщении представлены результаты исследований о степени вовлеченности отдельных компонентов АОС, которая, с одной стороны, включает антиоксидантные, антирадикальные ферменты, устраняющие активные формы кислорода и разлагающие липидные перекиси нерадикальным путем, с другой, — неферментативную антирадикальную и антиоксидантную защиту, где главенствующая роль принадлежит α -токоферолу (α -ТФ) [3, 5].

Материал и методы

Обследованы 232 женщины от 18 до 35 лет. В контрольную группу вошли 30 соматически здоровых женщин с нормальной менструальной и репродуктивной функциями, верхняя граница плазменного пролактина у них не превышала 500 мМЕ/л; 202 женщины с синдромом функциональной гиперпролактинемии в зависимости от степени ее выраженности были разделены на I (90 женщин с уровнем плазменного пролактина от 700 до 2000 мМЕ/л) и на II основные группы (112 женщин с уровнем пролактина в плазме крови от 550 до 700 мМЕ/л).

Пролактин в плазме крови определяли радиоиммунным методом. Содержание α -ТФ в плазме крови и эритроцитарных мембранах определяли флуорометрически по Duggan [8]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по ингибированию генерации супероксидных анионов в модельной системе фена-

зинметосульфат-NADH-нитротетразолий синий [12]. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) эритроцитов определяли спектрофотометрически по увеличению интенсивности при 340 нм [10]. Активность глутатионредуктазы (ГР) — по Pinto, Bartley [13], содержание белка в пробах — по Lowry [11].

Результаты и обсуждение

ПОЛ — это физиологический, многоступенчатый процесс, протекающий во всех биомембранах, тесно связанный с их структурой и функцией. Система реакций ПОЛ состоит из большого числа взаимосвязанных составляющих, изменение количественных и качественных характеристик каждого отдельного компонента индуцирует сдвиг по всей цепи, регуляция процесса осуществляется по замкнутому контуру по принципу отрицательной обратной связи [2].

Таблица 1

Содержание α -ТФ в плазме крови (мг %), в эритроцитарных мембранах (мкг/мг белка) у больных с функциональной гиперпролактинемией ($M \pm m$)

Группы		α -ТФ плазмы крови	α -ТФ эритроцитарных мембран
контроль n=30		1,02 $\pm$ 0,06	0,48 $\pm$ 0,03
I n=90	I а, n=41	0,77 $\pm$ 0,01*	0,17 $\pm$ 0,005*
	I б, n=49	1,4 $\pm$ 0,02*	0,35 $\pm$ 0,002*
II n=112	II а, n=43	0,7 $\pm$ 0,01*	0,197 $\pm$ 0,006*
	II б, n=69	1,27 $\pm$ 0,026*	0,47 $\pm$ 0,04

Здесь и в табл. 2 * — различия статистически достоверны относительно контроля.

Антиоксиданты — биологически активные полифункциональные соединения, их регуляторная роль в клеточном метаболизме реализуется многопланово и многогранно. Антиоксиданты встраиваются в мембрану и непосредственно изменяют ее структуру и функцию, взаимодействуют и гасят свободные радикалы, связываются со своими и чужими рецепторами, влияют на активность ферментов путем взаимодействия с каталитическими и аллостерическими центрами, взаимодействуют с генетическим аппаратом клетки [4].

Чрезмерная интенсификация ПОЛ независимо от причин, ее вызывающих, сопровождается значительными затратами антиоксидантов, соответствующими сдвигами метаболизма и гомеостаза.

Нами установлено, что при синдроме функциональной гиперпролактинемии выявляются два типа (а и б) вовлеченности АОС в регуляцию повышенной активности ПОЛ (табл. 1 и 2).

Дисбаланс в АОС по типу а (I а и II а основные группы, табл. 1 и 2) характеризуется резкой недостаточностью α -ТФ в эритроцитарных мембранах (понижается в 2,4 — 2,8 раза) и падением его уровня в плазме крови на 25 — 30%.

Адаптационные перестройки в ферментативном звене АОС проявляются существенным активированием антирадикальных ферментов (табл. 2).

Таблица 2

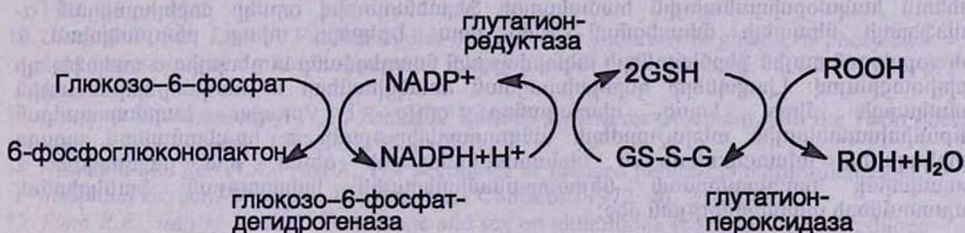
Активность СОД (ед/мл белка), ГР (мМ/мл 1'), Г-6-ФДГ (нМ/мл белка) в крови больных с функциональной гиперпролактинемией (*M±m*)

Группы		СОД	ГР	Г-6-ФДГ
Контроль n=30		45,82±2,8	178,95±6,3	0,25±0,01
I n=90	I а, n=41	54,12±1,2*	365,5±21,8*	0,35±0,01*
	II б, n=49	26,7±0,8*	71,2±0,8*	0,18±0,03*
II n=112	II а, n=43	58,3±1,1*	330,45±13,2*	0,38±0,01*
	II б, n=69	25,02±0,7*	73,3±2,9*	0,18±0,02*

Активность СОД повышается на 18–27%, ГР — в два раза в случае I а и на 85% — II а основной группы. Г-6-ФДГ активируется на 40 — 52%. Указанные антирадикальные ферменты контролируют различные стадии свободнорадикального окисления липидов. СОД контролирует скорость ПОЛ на стадии инициации цепи свободнорадикального окисления, т.к. предотвращает образование реакционноспособного, агрессивного синглетного кислорода [7].

Ферменты Г-6-ФДГ и ГР вместе с глутатионпероксидазой контролируют скорость ПОЛ на стадии разветвления цепи. Глутатионпероксидаза расщепляет гидроперекиси жирных кислот нерадикальным путем, используя при этом глутатион, восстановленный за счет NADPH Г-6-ФДГ.

Детоксикацию гидроперекисей липидов сочетанным действием этих трех ферментов можно представить в виде следующей схемы:



Высокий уровень продуктов ПОЛ, выраженный недостаток α-ТФ в крови демонстрируют дисбаланс регуляции реакций свободнорадикального окисления, несмотря на адаптационную мобилизацию антирадикальных ферментов. Адаптационные перестройки АОС по типу б характеризуются мобилизацией α-ТФ, по-видимому, из жирового депо, в результате уровень его в плазме повышается на 21 — 37%, а в эритроцитарных мембранах в случае II б группы совпадает с контролем, у I б группы остается ниже контроля на 27% (табл. 1).

Активность антиоксидантных ферментов значительно понижается: СОД — на 45 — 48%, ГР — на 60%, Г-6-ФДГ — на 28% (табл. 2).

Итак, оба типа адаптационных перестроек АОС в условиях чрезмерной интенсификации ПОЛ при функциональной гиперпролактинемии демонстрируют их несовершенство и проявляются антиоксидантной недостаточностью в ферментативном или неферментативном звене.

Известно, что α -ТФ нормализует в синапсах мозга взаимодействие каталитической и регуляторной субъединиц аденилатциклазы [6]. В то же время катехоламины гипоталамуса контролируют секрецию пролактина с помощью посредника циклического АМР [9].

Результаты наших исследований показали, что активация ПОЛ, антиоксидантная недостаточность, накопление токсических продуктов перекисления липидов, структурно-функциональная модификация биомембран реализуются в виде симптомокомплекса свободнорадикальной патологии, вовлеченного в патогенез функциональных нарушений нейротрансмиссивного контроля секреции пролактина при функциональной гиперпролактинемии. Полученные результаты обосновывают возможность антиоксидантной коррекции уровня плазменного пролактина.

Поступила 01.01.96.

ՀԱՎԱՕՐՄԻԴԱՆՏԱՅԻՆ ԱՆԲԱՎԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆԸ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՀԻՊԵՐՊՐՈԼԱԿՏԻՆԵՄԻԱՅԻ ՀԱՍՄԱՆՏԱՆԻՇԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Հ.Հ Սոկաջյան, Կ.Բ. Ակունց, Է.Մ Միքաելյան

Ֆունկցիոնալ հիպերպրոլակտինեմիայի համախտանշանով տառապող հիվանդների մոտ հետազոտված է հակաօքսիդանտային ֆերմենտների ակտիվությունը՝ աուպերօքսիդիզմումտազի, գլուտատիոնդեհոկտազի, գլյուկոզ-6-ֆոսֆատդեհիդրոգենազի, α -տոկոֆերոլի մակարդակը էրիթրոցիտների թաղանթներում եւ արյան պլազմայում: Բացահայտված է հակաօքսիդանտային համակարգի երկու տիպ, որոնք ընդգրկված են լիպիդների գերօքսիդացման բարձր ակտիվության կարգավորման մեջ եւ ուղեկցվում են ազատ ռադիկալների օքսիդացման թունավոր արտադրանքների կուտակումով: Սի դեպքում տեղի է ունենում հակաօքսիդանտային համակարգի ֆերմենտատիվ օղակի մոքիլիզացիան α -տոկոֆերոլի նկատելի նվազեցման ֆոնի վրա: Երկրորդ տիպը բնութագրվում է հակաօքսիդանտային ֆերմենտների ակտիվության նվազեցմամբ եւ դեպքից α -տոկոֆերոլի մոքիլիզացիայով: Լիպիդների գերօքսիդացման ռեակցիաների եւ հակաօքսիդանտային համակարգի միջեւ եղած դիսբալանսը ցույց է տալիս հարմարողական մյութափոխանակային տեղաշարժերի անկատարելիությունը եւ իրականացում ազատ ռադիկալային ախտաբանության սիմպտոմ-կոմպլեքսի ձեւով, որն ընդգրկված է պրոլակտինի արտազատման մեխոտրանսմիտերային հսկողության ֆունկցիոնալ խախտումների ախտածնության մեջ:

ANTIOXIDANT INSUFFICIENCY IN THE SYNDROME OF FUNCTIONAL HYPERPROLACTINEMIA

R.G. Mokatsian, R.B. Akunts, E.M. Mikaelian

It was studied the activity of antioxidant enzymes superoxide dismutase, glutathione reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase, as well as the α -tocopherol level in erythrocyte membranes and blood plasma of patients with functional hyperprolactinemia syndrome. Two types of involvement of antioxidant

system into the regulation of enchanted activity of lipids peroxide oxidation with accumulation of toxic products of free radical oxidation were established. In one case a mobilization of enzymatic chain of antioxidant system at the background of significant decrease of α -tocopherol level was observed. The second type was characterized by the decrease of antioxidant enzymes' activity with mobilization of α -tocopherol from depo.

A disbalance between the reactions of lipids peroxide oxidation and antioxidant system demonstrates the uncompletion of adaptational metabolic alterations and is realized in the form of symptom-complex of free radical pathology involved in the pathogenesis of functional disorders of neurotransmission control of prolactine secretion.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Герасимов Г.А. Пролактин: клинические аспекты. М., 1988.
2. Бурлакова Е.Б., Кухтина Е.Н., Храпова Н.Г. Взаимосвязь между количеством природных антиоксидантов и окисляемостью липидов печени мышей в норме и при введении α -токоферола. Биохимия, 1982, 47, 5, с.822.
3. Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г. Перекисное окисление мембран и природные антиоксиданты. Успехи химии, 1985, IV, 9, с. 1540.
4. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксидант. Тез. докл. IV конф. М., 1993, с.1.
5. Воскресенский О.Н. Влияние природных биоантиоксидантов на патологические процессы, связанные со старением. Итоги науки и техники. Общие проблемы биологии, 1986, 5, с. 163.
6. Горбунов Н.В., Кузнецова Л.А., Борин М.Л., Ерин А.Н. Влияние фосфолипазы A_2 и α -токоферола на активность аденилатциклазы синапсом мозга крысы. Бюл. экспер. биол. и мед., 1988, 106, 1, с.438.
7. Каган В.Е., Орлов О.Н., Прилико Л.Л. Проблемы анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. Итоги науки и техники. Серия "Биофизика", 1986, 18, с. 133.
8. Dyggan D.D. Spectrofluorometric determination of tocopherols. Arch. Biochem. Biophys., 1954, 84, 1, p. 116.
9. Exton J.H. Molecular mechanism involved in adrenergic responses. Mol. Cell Endocrinol., 1981, 23, p. 233.
10. Glock G.E., Mc. Lean P. Further studies on properties and assay of glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate hydrogenase of liver. Biochem. J., 1963, 55, 3, p. 400.
11. Lowry O.H., Rosenbrough N.S., Fars A.L. Randall protein measurement with the Folin phenol agent. J. Biol. Chem., 1952, 193, 1, p. 265.
12. Nishikimi M., Rao N.A., Yagi K. The occurrence of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1972, 46, 2, p. 849.
13. Pinto R.E., Bartley V. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and aerobic glutathione oxidation in rat liver homogenates. Biochem. J., 1969, 112, p. 109