

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Р.Г.Мокацян, А.М.Кушкян, К.Б.Акунц

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

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников (СПКЯ), свободнорадикальная патология, перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиоксидантная система (АОС)

Синдром поликистозных яичников является комплексным репродуктивным нарушением, при котором дисбаланс гипоталамического нейротрансмиттерного контроля нарушает ритм выделения РГЛГ и индуцирует измененный стимул на гранулезные клетки яичника, вследствие чего возникает ановуляторная дисфункция яичников с нарушением фолликулогенеза [18, 23, 28, 43].

По мнению большинства исследователей, ведущая роль в нейротрансмиттерном контроле принадлежит опиоидам и дофамину, т.к. их дефицитная ингибирующая активность на ритм и величину выделения РГЛГ имеет существенное значение в индуцировании эндокринных нарушений при СПКЯ [18, 21, 43]. Дисбаланс в образовании и выделении нейротрансмиттеров в гипоталамусе полиэтиологичен и наступает в основном после инфекции, интоксикации, стресса, беременности, родов и аборта [16]. У женщин с СПКЯ цирхоральный ритм выделения РГЛГ характеризуется высокой частотой и амплитудой, в результате повышается образование и выделение гипофизом лютеинизирующего гормона (ЛГ) при уменьшении выделения фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [25]. Дисбаланс в выбросе ЛГ и ФСГ увеличивает синтез андрогенов в клетках внутренней оболочки фолликула и стромы яичников, создает дефицит ароматазной активности, в результате выявляется хроническая ановуляция на фоне гиперплазии стромы и кистозной атрезии фолликулов.

При СПКЯ периферические показатели метаболизма центрального дофамина понижены, тогда как уровень плазменного пролактина, секреция которого непосредственно контролируется ингибиторным дофаминергическим эффектом, повышен [18, 22, 33, 36].

Ряд авторов склонен считать, что гиперпролактинемия у женщин с СПКЯ обусловлена измененной дофаминергической активностью [38, 42], однако вопрос о том, является ли этот эффект первичным или вторичным в модифицированной среде половых стероидов, остается открытым. А.М. Paoletti et al. [35], используя введение антидофаминергического агента сулпирида, пришли к заключению, что высокий уровень плазменного пролактина при СПКЯ является следствием ненормальной активности яичников.

Необходимо отметить, что сложность проблемы определяется многоплановостью взаимоотношений дофаминергической активности, пролактина и эстрогенов. Пролактин изменяет эндогенную дофаминергическую активность через кратковременную обратную связь путем повышения оборота гипоталамического дофамина [19]. С другой стороны, высокий уровень плазменного пролактина тормозит стероидогенез и развитие фолликулов в яичниках [8]. Установлено, что высокий уровень эстрогенов повышает секрецию пролактина как путем прямого ингибирования центральных дофаминергических нейронов [39], так и прямого стимулирования лактотрофных клеток [41]. В склерокистозных яичниках обнаружено интенсивное конкурентное связывание пролактина с рецепторами гонадотропинов [9].

Таким образом, при СПКЯ на различных уровнях функциональной репродуктивной системы реализуется дисбаланс в нейротрансмиттерном контроле и гормональном статусе, который проявляется не только сдвигами в их продукции и метаболизме, но и в качественной и количественной модификации рецепторов в клетках-мишенях. В этом аспекте следует предположить, что в патогенезе эндокринно-обменных нарушений при СПКЯ существенную роль играет структурно-функциональное состояние биомембран.

Регуляторная функция биомембран в направленности клеточного метаболизма определяется их ролью как двойных модификаторов в переносе информации от нейротрансмиттера и гормона в клетку [20]. Структурно-функциональная модификация мембран, обновление ее липидной фазы, липид-липидные и липид-белковые отношения зависят от активности реакций ПОЛ и состояния АОС.

ПОЛ опосредованно через изменение состава и вязкости липидов мембран регулирует активность многих мембраносвязанных ферментов и, следовательно, направленность метаболизма клетки [20]. В этом аспекте изучение активности ПОЛ и АОС при СПКЯ создает предпосылки для уточнения некоторых сторон его патогенеза и поиска патогенетических корректирующих средств.

Материал и методы

Обследовано 55 пациенток с СПКЯ, разделенных на 2 группы. В I группу вошли 32 женщины с гиперпролактинемией, у которых уровень

плазменного пролактина, находился в пределах 580–1800 мМЕ/л (740,0±51,7), соотношение ЛГ/ФСГ составляло 3,54. У женщин II группы (n=23) концентрация пролактина в плазме крови была в пределах нормы: 100 – 500 мМЕ/л (380,0 ± 21,6), соотношение ЛГ/ФСГ составляло 5,6. Возраст пациенток был в пределах от 18 до 35 лет и для I группы в среднем составлял 24,2 ± 1,2 года, для II – 25,0 ± 1,7 года. Бесплодием страдали 21 (65,6%) пациентка I и 11 (50%) – II группы; 5 (15,6%) женщин I и 6 (26%) – II группы имели регулярный менструальный цикл. Нарушение менструальной функции проявлялось в виде опсоменореи у 22 (68,8%) пациенток I и 13 (56,5%) – II группы, в виде олигоменореи – у 5 (15,6%) I и 4 (17,4%) – II группы.

Патологический рост волос на лице и теле отмечался у 17 (53%) больных I и 10 (45%) – II группы. При ультразвуковом исследовании пациенток обеих групп выявлено увеличение размеров яичников, увеличение стромальной плотности и наличие фолликулярных кисточек.

В контрольную группу вошли 30 соматически здоровых женщин с нормальной менструальной и репродуктивной функциями, их средний возраст был равен 24,5±2,1 годам, концентрация пролактина в плазме находилась в пределах 100–500 мМЕ/л, (350,0±15), соотношение ЛГ/ФСГ равно 0,95.

В качестве модели была выбрана эритроцитарная мембрана, которая как "зеркало" других плазматических мембран отражает общие направления обмена их липидной фазы [10]. Мембраны эритроцитов выделяли по методу Limber [32].

Активность ПОЛ определяли в системах аскорбат- (АЗП) и NADPH-зависимого (НЗП) ПОЛ колориметрическим методом по реакции малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой [4]. Содержание продуктов ПОЛ ацилгидроперекисей (АГП), диеновых конъюгатов (ДК) определяли спектрофотометрически [6, 7], МДА – колориметрически [44], шиффовые основания (ШО) – флуорометрически [11]. Количество α-токоферола (α-ТФ) в плазме крови и эритроцитарных мембранах определяли флуорометрически по Duggan [24]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по ингибированию генерации супероксидных анионов в модельной системе феназинметосульфат-NADH-нитротетразолий синий [34]. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) определяли спектрофотометрически по увеличению интенсивности поглощения при 340 нм [26]. Активность глутатионредуктазы (ГР) по Pinto, Bartley [37], суммарную пероксидазную активность (СПА) плазмы крови – по А.А.Покровскому [15]. Активность гистидазы и уроканиназы [3], а также содержание средних молекул [5] в плазме крови определяли спектрофотометрически, содержание белка в пробах – по Lowry [31]. Концентрацию пролактина, ЛГ и ФСГ в плазме крови определяли радиоиммунным методом.

Результаты и обсуждение

ПОЛ — это четко сбалансированный физиологический путь свободнорадикального окисления липидов биомембран, в котором одновременно сочетается стационарность с чрезвычайной лабильностью и чувствительностью. Активность и направленность ПОЛ меняется под влиянием различных воздействий как внутренней, так и внешней среды, являясь своеобразным индикатором метаболических перестроек и состояния гомеостаза в физиологических и экстремальных условиях.

Изучение динамики ПОЛ в течение физиологического менструального цикла выявило волнообразность изменений интенсивности этого процесса, синхронную с колебаниями антиоксидантной активности и содержанием половых гормонов эстрадиола и прогестерона [1].

При физиологически протекающей беременности и срочных родах адаптационные перестройки метаболизма аналогичны фазе срочной адаптации и характеризуются некоторым повышением активности ПОЛ с одновременной мобилизацией АОС, реализуемой ростом уровня α -ТФ в крови и активированием антирадикальных ферментов [14].

Длительная интенсификация ПОЛ, связанная с изменением содержания биоантиоксидантов в тканях и активности антирадикальных ферментов, лежит в основе патогенеза многих заболеваний. Степень участия ПОЛ в патогенезе того или иного заболевания различна: в одних случаях интенсификация ПОЛ является одной из основных причин возникновения и развития болезни, в других — активация перекисления наступает на более поздних стадиях заболевания в результате деструктивных изменений в клетке, усугубляя патологические сдвиги метаболизма.

Повреждающие последствия интенсификации ПОЛ определяются накоплением в тканях агрессивных свободных радикалов и цитотоксических продуктов перекисления липидов, что приводит к конформационным изменениям биомембран, ингибированию и деструкции ферментов, повреждению различных биополимеров, к изменениям в антиоксидантном, иммунном и гормональном статусе организма. Заболевания, в возникновении и развитии которых существенную роль играет интенсификация ПОЛ, относятся к свободнорадикальной патологии [2, 27].

Ранее нами было установлено, что у рожениц и их новорожденных при осложнении течения беременности ОРВИ, ожирении, преждевременных родах и перенесенной беременности в результате чрезмерной интенсификации ПОЛ, антиоксидантной недостаточности и накопления мембранотоксических продуктов реализуется симптомокомплекс сопутствующей свободнорадикальной патологии, вносящий значительный вклад в патогенез выявляемой перинатальной патологии [14].

Таблица 1

Активность АЗП- и NADPH-зависимого ПОЛ (нМ МДА на мг белка), содержание АГП (ед/мг белка, ед/мл плазмы), ДК (нМ/мг белка, нМ/мл плазмы), МДА (нМ/мг белка и нМ/мл плазмы), ШО (ед/мг белка, ед/мл плазмы) в эритроцитарных мембранах и плазме крови при СПКЯ ($M \pm m$)

Группа		АЗП-зависимое ПОЛ	НЗП-зависимое ПОЛ	АГП		ДК		МДА		ШО	
				эритроцитарная мембрана	плазма	эритроцитарная мембрана	плазма	эритроцитарная мембрана	плазма	эритроцитарная мембрана	плазма
С П К Я	Контрольная n=30	1,8±0,1	2,19±0,3	1,59±0,2	2,3±0,2	1,85±0,18	4,55±0,4	1,5±0,2	5,5±0,3	0,015±0,002	0,46±0,04
	I n=32	3,54±0,4*	5,45±0,3*	2,36±0,2*	3,96±0,2*	3,0±0,2*	8,36±0,6*	2,4±0,1*	6,6±0,4*	0,06±0,003*	0,77±0,04*
	II n=23	4,14±0,3*	5,15±0,4*	4,65±0,7*	4,7±0,37*	3,25±0,2*	9,1±0,4*	2,83±0,2*	5,8±0,3	0,11±0,01*	0,87±0,09*

* — здесь и в табл 2,3,4 различия статистически достоверны по отношению к значениям контрольной группы

Результаты настоящих исследований (табл. 1) выявили, что при СПКЯ в эритроцитарных мембранах значительно активируется ПОЛ: NADPH-зависимый путь перекисления интенсифицируется в 2,4 – 2,5 раза по сравнению с контролем; АЗП во II группе активируется в 2,3 раза, в I – на 97%. Интенсификация ПОЛ сопровождается значительным накоплением в эритроцитарных мембранах и плазме крови агрессивных, токсических продуктов перекисления липидов. Концентрация АГП, ДК, ШО в плазме крови пациенток I группы повышается по сравнению с показателями контрольной группы в 1,7 – 1,8 раза, II – в 2 раза (табл. 1). Уровень МДА в плазме крови повышен на 20% только у женщин I группы. Прирост АГП, ДК, МДА в эритроцитарных мембранах женщин I группы происходит в пределах 50 – 60%, во II группе ДК и МДА возрастает на 80 – 90%, АГП – на 190%.

Отмечается более значительный рост ШО в мембранах у женщин I группы: их концентрация возрастает в 4 раза, а во II – в 7 раз. ШО являются конечными продуктами ПОЛ, они образуются при взаимодействии аминокислот белков и других полимеров с МДА. В результате накопления ШО модифицируется конформация мембран, рецепторов и активность многих ферментов.

Детоксикация липидных перекисей, а также предотвращение их образования осуществляется антиоксидантной системой, включающей комплекс ферментов антирадикальной защиты и ряд биоантиоксидантов. Наиболее высокой антирадикальной активностью обладает антиоксидант α -ТФ, который непосредственно реагирует с перекисными радикалами, обрывая цепь свободнорадикального окисления. Одновременно α -ТФ активно гасит и другие агрессивные формы кислорода, стабилизирует липидный бислой мембран, предохраняет их от повреждающего действия лизофосфолипидов [40]. В эритроцитарных мембранах при СПКЯ выявлен выраженный антиоксидантный дефицит: уровень α -ТФ понижен на 65% у женщин I группы и на 31% – II (табл. 2).

Сдвиги в концентрации α -ТФ в плазме крови выявили два типа ("а" и "б") вовлеченности АОС в адаптационные метаболические перестройки (табл. 2). Дисбаланс антиоксидантной защиты по типу "а" характеризуется резким дефицитом α -ТФ в плазме крови: его концентрация у пациенток I группы понижается на 24%, II – на 17%. Для адаптационных перестроек АОС по типу "б" характерно повышение уровня α -ТФ в плазме крови: в I группе на 37%, во II – на 57%.

Мобилизация α -ТФ из депо, перераспределение между тканями с ростом его уровня в плазме крови является, на наш взгляд, общей закономерностью метаболических перестроек в процессе адаптации к различным экстремальным условиям и физиологической активности. Повышение содержания α -ТФ в плазме крови установлено при остром стрессе и срочной адаптации [7,13], а также при беременности [14, 29].

Содержание α -ТФ в плазме крови (мг %) и эритроцитарных мембранах (мкг/мг белка) при синдроме СПКЯ (M±m)

Группа		Плазма крови		Эритроцитарная мембрана
Контрольная n=30		1,02±0,06		0,48±0,03
С	I n=32	I а группа n=13	0,78±0,015*	0,17±0,01*
		I б группа n=19	1,4±0,05*	
К	II n=23	II а группа n=9	0,85±0,01*	0,33±0,01*
		II б группа n=14	1,6±0,04*	

Ферментативное звено АОС контролирует ту или иную стадию ПОЛ, устраняя агрессивные формы кислорода и перекисные радикалы. СОД предохраняет мембраны от повреждающего действия супероксидного аниона радикала и синглетного кислорода, контролируя тем самым стадию инициации цепи свободнорадикального окисления [12].

Система трех ферментов: глутатионпероксидаза (ГП), ГР и Г-6-ФДГ регулирует скорость ПОЛ на стадии разветвления цепи свободнорадикального окисления. ГП расщепляет гидроперекиси жирных кислот нерадикальным путем, используя для этого глутатион, восстановленный ГР за счет NADPH, поставляемого Г-6-ФДГ.

Адаптационные сдвиги в ферментативном звене АОС также проявляются двумя типами вовлеченности отдельных ее компонентов. В группах I а и II а усиливается антирадикальный контроль на стадии инициации цепи за счет активирования СОД на 37% у пациенток I а и на 44% — II а группы (табл. 3). В то же время повреждается регулирование на стадии разветвления цепи: активность ГР понижается на 47% в группе I а и на 74,5% — II а. Активность Г-6-ФДГ подавляется на 20 — 24%. В группах I б и II б антиоксидантная защита усиливается за счет повышения активности ГР и Г-6-ФДГ. ГР активируется на 70 — 113%, Г-6-ФДГ — на 48 — 60% соответственно (табл. 3).

Итак, оба типа адаптационных метаболических перестроек АОС при СПКЯ демонстрируют их несовершенство и проявляются значительной антиоксидантной недостаточностью как в ферментативном, так и в неферментативном звене. Качественные характеристики дисбаланса реакций ПОЛ и АОС однотипны для обеих групп больных, количественные сдвиги в основном более выражены у пациенток с гиперпролактинемией.

Таблица 3

Активность СОД (ед/мг белка), ГР (мМ/мл), Г-6-ФДГ (нМ/мг белка) в крови при СПКЯ (M±m)

Группа		СОД		ГР	Г-6-ФДГ
Контрольная n=30		45,82±2,8		178,95±6,3	0,25±0,01
С	I n=32	I а группа n=13	64,01±2,3*	95,12±4,5*	0,19±0,007*
		I б группа n=19	28,06±1,2*	381,25±9,5*	0,37±0,02*
К	II n=23	II а группа n=9	66,12±1,5*	45,6±5,8*	0,2±0,005*
		II б группа n=14	23,5±1,1*	304,2±15,7*	0,4±0,03*

Дисбаланс в реакциях ПОЛ и АОС, накопление токсических продуктов повреждают биомембраны, меняют их рецепторную активность и проницаемость. О структурно-функциональном состоянии мембран эритроцитов судили по определению в плазме крови активности маркерных ферментов СПА и Г-6-ФДГ. Активность Г-6-ФДГ повышается примерно в 1,8 раза, СПА – в I группе в 15 раз, во II – в 8 раз (табл. 4).

Таблица 4

Активность гистидазы (мкМ/л), урокиназазы (мкМ/л), Г-6-ФДГ (нМ/мл), СПА (ед/мл), содержание средних молекул (усл. ед.) в плазме крови при СПКЯ (M±m)

Группа		Гистидаза	Урокиназа	СПА	Г-6-ФДГ	Средние молекулы
Контрольная n=30		3,39±0,26	0,01±0,008	1,17±0,3	0,14±0,004	0,12±0,006
С	I n=32	7,3±0,43*	0,3±0,05*	17,2±1,4*	0,26±0,01*	0,17±0,01*
		6,7±0,3*	0,12±0,02*	9,3±1,0*	0,25±0,01*	0,15±0,003*

Структурно-функциональное состояние мембран гепатоцитов имеет определенное значение в степени выраженности гормонального дисбаланса при СПКЯ.

Оптимальное содержание гормонов в крови существенно зависит от их метаболизма в печени [30]. Биотранспорт половых гормонов осуществляется специальными белками – стероидсвязывающим глобулином из β-глобулиновой фракции плазмы крови и неспецифическими

транспортными системами: альбумином и эритроцитами [16]. Сексстероидсвязывающий глобулин синтезируется в печени под контролем половых гормонов — эстрогены индуцируют его синтез, андрогены — наоборот [17]. Индикатором структурно-функционального состояния мембран гепатоцитов является гистидазная и уроканиназная активность в плазме крови. У пациенток I группы уроканиназная активность возрастает в 30 раз, гистидазная — в 2,2 раза, во II — в 12 и 2 раза соответственно (табл. 4).

Одновременно нами было изучено содержание средних молекул в плазме крови как показателя выраженности эндотоксикоза. Средние молекулы — это смесь олигопептидов, обладающих различными биологическими и физико-химическими свойствами. Отдельные фракции средних молекул оказывают цитотоксический и иммунотоксический эффект, нарушают мембранный транспорт и метаболизм клетки [5]. Повышение уровня средних молекул в плазме крови свидетельствует об усилении протеолиза в результате повреждения лизосомальных мембран различных тканей. При СПКЯ содержание средних молекул в плазме крови пациенток I группы повышается на 42%, II — на 25% (табл. 4).

Итак, дисбаланс в активности ПОЛ и АОС, антиоксидантная недостаточность, накопление мембранотоксических продуктов свободнорадикального окисления, структурно-функциональная модификация биомембран, нарушение метаболизма реализуются в виде симптомокомплекса свободнорадикальной патологии, несомненно вовлеченного в патогенез нарушений нейротрансмиссерного и эндокринного контроля при СПКЯ.

Полученные результаты обосновывают необходимость включения в комплексную терапию СПКЯ антиоксидантов и гепатопротекторов.

Поступила 09.02.96

ԱԶՍ ԱՎԴԻԿԱԼԱՅԻՆ ԱԽՏԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ ԲԱԶՄԱԿԻՍՏՈՉԱՅԻՆ ՉՎԱՐԱՆՆԵՐԻ ՀԱՄԱԽՏԻՆԻՑԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Հ.Հ. Մոկացյան, Ա.Ս. Կուշկյան, Կ.Բ. Ակունց

Բացահայտված է, որ բազմակիստոգային ձվարանների համախտանիշի (ԲԶՀ) ժամանակ տեղի է ունենում ասկորբատ NADPH-կախյալ լիպիդային գերօքսիդացման հսկայական ակտիվացում, որը ուղեկցվում է էրիթրոցիտների քաղանքներում եւ արյան շիճուկային ազոքսիլ քաղանքային թունավոր արգասիքներ՝ ազիլիդոքսոքսիդների, դիենային կոնյուգատների, մալոնային դիալդեհիդի եւ Շիֆյան հիմքերի կուտակմամբ: Էրիթրոցիտների քաղանքներում նկատվում է կենսահակօքսիդանտ՝ α -տոկոֆերոլի նշանակալի պակաս:

Բացահայտված է, որ ԲԶՀ-ի ժամանակ նյութափոխանակության հարմարողական վերակառուցման մեջ հակաօքսիդանտային համակարգի առանձին բաղադրիչների ընդգրկման երկու տիպ է առկա: Մեկ դեպքում տեղի է ունենում ՄՈՂ-ի մոքսիդացիա, որն ուղեկցվում է իր ակտիվության բարձրացմամբ ի տարբերություն գլյուտաթիոն ռեդուկտազի, գլյուկոզա-6-ֆոսֆատդեհիդրոգենազի

ակտիվության ընկճմանը և արյան շիճուկում α -տոկոֆերոլի արտահայտված պակասին: Մյուս դեպքում՝ դեպոյից α -տոկոֆերոլի մոբիլիզացիան, որն ուղեկցվում է արյան պլազմայում իր մակարդակի բարձրացմամբ, գլյուտաթիոն ռեդուկտազի, գլյուկոզա-6-ֆոսֆատդեհիդրոգենազի ակտիվության աճով – ՄՈՂ-ի ակտիվության նկատմամբ: Արյան շիճուկում հիուրիդազի, ուռուկանինազի, գլյուկոզա-6-ֆոսֆատդեհիդրոգենազի, ընդհանուր գերօքսիդացման ակտիվության բարձրացումը և միջին մոլեկուլների մակարդակի աճը վկայում են հեպատոցիտների և էրիթրոցիտների լիզոսոմների և բջջապլազմային թաղանթների վնասման մասին:

Լիպիդների գերօքսիդացման ռեակցիաների և հակաօքսիդանտային համակարգի ակտիվության դիսբալանսը, թունավոր ազդեցիկ արգասիքների կուտակումը, կենսապաղանթների կառուցվածքաֆունկցիոնալ մոդիֆիկացիան իրականացնում են ազատ ռադիկալային ախտաբանության համախտանիշ համալիրի ձևով, որն անկասկած ընդգրկված է ԲՉՀ-ի ժամանակ ներդրանում խոտրային և ներզատական հսկմամիսխատման ախտածնության մեջ: Մտացված արդյունքները հիմնավորում են ԲՉՀ-ի համալիր բուժման մեջ հակաօքսիդանտների և հեպատոպրոտեկտորների ընդգրկման անհրաժեշտությունը:

FREERADICAL PATHOLOGY IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

R.G.Mokatsian, A.M.Kushkian, R.B.Akunts

It was established that activation of ascorbate- and NADPH-dependent lipid peroxidation takes place during polycystic ovary syndrome (PCOS) with accumulation of aggressive membrane-toxic products: acylhydroperoxides, dyene conjugates, malone dialdehyde, and Schiff bases in erythrocyte membrane and blood serum. A significant deficiency of bioantioxidant α -tocopherol in erythrocyte membranes was observed.

Two types of involvement, of separate components of antioxidant system was revealed in adaptational changes of metabolism in PCOS. In one case there is a mobilization of SOD with increase of its activity at the background of depression of glutathione reductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase activities and expressed deficiency of blood serum α -tocopherole. In the other case there is α -tocopherole mobilization from depo with an increase of its activity in blood serum, an increase of glutathione reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities and a decrease of SOD activity. An increase of histidase, urokaninase, glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in blood serum, total peroxidase activity and the level of middle molecules is an evidence of damaged lysosomes and cytoplasmic membranes of hepatocytes and erythrocytes.

A disbalance in POL reactions and antioxidant system activity, accumulation of toxic aggressive products, structural-functional modification of biomembranes are realized in the form of freeradical pathology symptome complex involved in pathogenesis of neurotransmitter and endocrinic control breaches in PCOS. Obtained data proved the necessity of including antioxidants and hepatoprotectors in the PCOS complex therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабаянц А.Р., Ахшина М.Б., Унмут С.А., Рижинашвили С.И.* Перекисное окисление в сыворотке крови в различные фазы нормального менструального цикла. *Акуш. и гин.*, 1985, 7, с. 45.
2. *Бурлакова Е.Б.* Молекулярные механизмы действия антиоксидантов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиол.*, 1980, 8, с. 48.
3. *Буробин В.А., Лихачева Н.В., Абгарова Е.А.* Определение активности урокиназы в сыворотке крови и ткани печени (микрометод). *Лаб. дело*, 1978, 11, с. 650.
4. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
5. *Владыка А.С., Левицкий Э.Р., Поддубная Л.П., Табриелян Н.И.* Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии. *Анестезиол. и реаниматол.*, 1987, 2, с. 37.
6. *Гаврилов В.В., Меликорудко М.И.* Ацилгидроперекиси плазмы крови. *Лаб. дело*, 1983, 3, с. 11.
7. *Голиков П.П., Давыдов П.П., Матвеев С.Б.* Механизмы активации перекисного окисления липидов и мобилизация эндогенного антиоксиданта α -токоферола при стрессе. *Вопр. мед. химии*, 1987, 33, 1, с. 47.
8. *Дедов И.И., Мельничко Г.А.* Персистирующая галактория — аменорея. М., 1986.
9. *Добрачева А.Д., Зеленецкая В.С., Бронштейн М.Э., Пицулин А.А.* Специфичность связывания лютеинизирующего гормона межтучной тканью поликистозных яичников. *Проблемы эндокринологии*, 1981, 2, с. 26.
10. *Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Каган Э.М.* Холестериноз. М., 1983.
11. *Меерсон Ф.З., Каган Б.Э., Голубева Л.Ю., Уголев А.А.* Предупреждение стрессорных и гипоксических повреждений сердца с помощью антиоксиданта ионола. *Кардиол.*, 1979, XIX, 8, с. 108.
12. *Мерзляк М.Н., Соболев А.С.* Роль супероксидантных анион-радикалов и синглетного кислорода в патологии мембран. *Итоги науки и техники. Биофизика*, 1975, 5, с. 118.
13. *Микаелян Э.М.* Регуляция перекисного окисления при стрессе. Автореф. дис. докт. биол. наук. Ереван, 1989.
14. *Мокацян Р.Г.* Показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы в крови рожениц и их новорожденных при нормальной и осложненной беременности. Автореф. дис. канд. мед. наук, Тбилиси, 1990.
15. *Покровский А.А.* Определение незначительных концентраций гемоглобина, растворенного в плазме крови. *Биохимические методы исследования в клинике*. М., 1969.
16. *Сметник В.П., Тумилович Л.Г.* Неоперативная гинекология. СПб, 1995.
17. *Anderson D.C.* Sex-hormone-binding globulin. *Clin. Endocrinol.*, 1974, 3, p. 69.
18. *Barnes R.B., Lobo R.A.* Central opioid activity in polycystic ovary syndrome with and without dopaminergic modulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 65, p. 779.
19. *Barton A.C., Lahti R.A., Piercy M.F., Moore K.E.* Autoradiographic identification of prolactin binding sites in rat median eminence. *Neuroendocrinology*, 1989, 49, 6, p. 649.
20. *Burlakova E.B., Arkhikova G.B., Djalgabova M.J.* Membrane lipids as the information carriers. In: *Biophysical and Biochemical Information Transfer in Recognition*. N.Y. — London, Perg. Press, 1979, p. 583.
21. *Cagnacci A., Soldani R., Paoletti A.M., Falqui A., Mells G.B.* Prolonged opioid blockade with naltrexone and luteinizing hormone modifications in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil. Steril.*, 1994, 62, p. 269.
22. *Carmina E., Rosato F., Maggiore M., Cagliano A.M.* Prolactin secretion in polycystic ovary syndrome (PCO): correlation with the steroid pattern. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1984, 105, p. 99.
23. *Comming D.C., Reid R.L., Quigley M.E., Rebar R.W., Yen S.S.C.* Influences on LH secretion in polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1984, 5, p. 51.

24. *Duggan D.D.* Spectrofluorometric determination of tocopherols. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1954, 84, 1, p. 116.
25. *Futterweit W.* Polycystic ovary disease. N.Y., 1984, p. 150.
26. *Glock G.E., McLean P.* Further studies on properties and assay of glucose-6-phosphate dehydrogenase and -6-phosphogluconate hydrogenase of rat liver. *Biochem. J.*, 1963, 55, 3, p. 400.
27. *Halliwel B., Gutteridge J.M.C.* Free radicals and antioxidant protection: mechanism and significance in toxicology and disease. *Hum. Toxicol.*, 1988, 4, p. 13.
28. *Inslar V., Lunenfeld B.* Polycystic ovarian disease a challenge and controversy. *Gynecol. Endocrinol.*, 1990, 5, p. 51.
29. *Jagadeesun V., Prema K.* Plasma tocopherol and lipid levels mother and umbilical cord, influence on birth weight. *British J. of Obst. and Gynecology*, 1980, 87, p. 908.
30. *Kabadi U.M.* In hepatic glycogen content of glucagon secretion. *Metabolism*, 1992, 41, 2, p. 113.
31. *Lowry O.H., Rosenbrough N.S., Fars A.L.* Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 1952, 193, 1, p. 265.
32. *Limber G.B., Davie R.E., Baur A.M.S.* A acrylamide gel electrophoresis studies of human erythrocyte membrane. *Blood*, 1970, 36, 2, p. 111.
33. *Eucliano A.A., Chapler F.K., Sherman B.M.* Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 1984, 41 p. 719.
34. *Nishikimi M., Rao N.A., Yadi K.* The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced phenazine methosulfate and molecular oxygen. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1972, 46, 2, p. 849.
35. *Paoletti A.M., Cagnacci A., Soldani R. et al.* Evidence that an altered prolactin release is consequent to abnormal ovarian activity in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 1995, 64, 6, p. 1094.
36. *Paradisi R., Grossi G., Venturoli S. et al.* Evidence for an hypothalamic alteration of catecholamine metabolism in polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1988, 29, p. 317.
37. *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.
38. *Prelevic G.M., Wirzburger M.I., Peric L.A.* Metoclopramide effects on serum prolactin LH and FSH in patients with polycystic ovary syndrome. *J. Endocrinol.*, 1988, 11, p. 255.
39. *Rasmussen D.D.* The interaction between mediobasohypothalamic dopaminergic and endorphinergic neuronal systems as a key regulation of reproduction an hypothesis. *Endocrinol. Invest.*, 1991, 14, p. 323.
40. *Shiro U., Noriko S., Mitsuyoshi M.* Interaction of vitamin F and its model compounds with unsaturated fatty acids in homogeneous solution. *J. Nutr. Sci. and Vitaminol.*, 1988, 34, 2, p. 189.
41. *Strangers S.A., Brumer R.M., Bethea C.L.* Estrogen and progestin receptor immunocytochemistry in lactotrophes versus gonadotropes of monkey pituitary cell cultures. *Endocrinology*, 1989, 124, p. 1462.
42. *Velardo A., Pantaleoni M., Zironi C., Zizzo G.* Evidence of altered dopaminergic modulation of prolactin and thyrotropin secretion in patients with polycystic ovary syndrome. *Horm. Res.*, 1991, 35, p. 4.
43. *Yen S.S.C.* Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. *Reprod. endocrin. Philadelphia Saunders*, 1991, p. 576.
44. *Yoshioka T., Kawada, Shimada T., Mori M.* Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated oxygen toxicity in the blood. *Amer. J. Obstet. and Gynecol.*, 1979, 135, 3, p. 372.