

УДК 615.277.3

О механизмах нарушения состояния биомембран у женщин перименопаузального возраста с миомой матки

К.Э.Абрамян¹, Г.Г.Окоев¹, П.А.Казарян², Л.С.Саакян²

¹Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка МЗ РА

*²Гематологический центр им. Р.О.Еоляна МЗ РА
0002, Ереван, пр. Маштоца, 22*

Ключевые слова: миома матки, гистерэктомия, фосфолипидный обмен

Успехи своевременного выявления и лечения миомы матки определяются знаниями механизмов нарушенных метаболических процессов, в частности обмена основных компонентов биомембран, что позволит разработать эффективные методы их коррекции заместительной гормональной терапией.

По современным представлениям, в патогенезе новообразований, в том числе и доброкачественных, важную роль играют нарушения антиоксидантного статуса организма, ведущие к токсическому повреждению клеточных мембран и углублению синдрома эндогенной интоксикации. По данным некоторых авторов [6, 7], миома матки характеризуется активацией свободнорадикальных процессов, сопровождающихся подавлением активности большинства компонентов антиоксидантной системы с накоплением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитарных мембранах, что значительно усугубляется в сочетании с различными формами мастопатии.

С позиций современной мембранологии патогенез многих заболеваний связан с изменением структуры и функций биомембран, в формировании которых важная роль принадлежит липидам, в частности фосфолипидам (ФЛ) [6,7]. Изменение скорости процессов деградации и перекисления мембранных ФЛ является одним из проявлений структурно-функциональных нарушений биомембран [2, 3, 12, 14]. Как известно, продукты ПОЛ влияют на биологическую активность клеток – на проницаемость и ригидность мембран, стимулируют фагоцитоз, инактивируют мембраносвязанные и липидзависимые ферментные системы. Вместе с тем комплексная оценка повреждений биомембран с учетом деятельности мембранозависимых ферментных систем в доступной нам литературе не встречается.

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы являлось

выяснение некоторых патогенетических механизмов нарушения состояния биомембран при миоме матки у женщин перименопаузального возраста путем исследования липид-липидных соотношений и активности некоторых интегральных ионтранспортных белков (Na/K- и Mg-АТФаз) мембран эритроцитов крови [1].

Материал и методы

Эксперименты были выполнены на мембранах эритроцитов крови 22 женщин перименопаузального возраста (45-55 лет) с миомой матки до оперативного вмешательства.

В исследованиях использовали мембраны эритроцитов, полученные общепринятым методом дифференциального центрифугирования.

Фракционирование индивидуальных ФЛ осуществляли методом тонкослойной хроматографии [13] в модификации Казаряна П.А. [5] на закрепленном слое силикагеля марки ЛС 5/40 мк (Чехия). Для разделения ФЛ использовали систему растворителей хлороформ-метанол-вода (65:25:4). Липидный фосфор определяли по Светашеву В.И. [11]. Содержание ФЛ выражали в мкг липидного фосфора на 1 г ткани с последующим определением коэффициентов их соотношений.

Определение активности АТФаз проводили по модифицированному методу Фиске и Субарроу [4], основанному на регистрации прироста неорганического фосфора в среде в ходе АТФазной реакции. Среда определения Na/K-АТФазы, помимо необходимых катионов, содержала 0.1 мМ убаин. Реакцию начинали добавлением в пробы раствора АТФ нужной концентрации и прекращали с помощью 5 % раствора ТХУ.

Активность Na/K-АТФазы изучали по разности между общей АТФазной активностью и активностью Mg-АТФазы. Активность ферментов выражали в мкг неорганического фосфора на мг белка. Оптическую плотность измеряли на СФ-46 при длине волны 700 нм.

Статистическую обработку данных производили с учетом критерия достоверности по Фишеру-Стьюденту.

Результаты и обсуждение

Как указывают результаты проведенных нами исследований (таблица), миома матки характеризуется существенным нарушением спектра мембранных ФЛ, приводящим к резким изменениям ФЛ/ФЛ соотношений. Так, в эритроцитах крови в условиях патологии почти четырехкратно ($p < 0,001$) повышается коэффициент соотношения лизофосфатидилхолина/фосфатидилхолина (ЛФХ/ФХ), что свидетельствует об интенсификации процессов расщепления мембранных ФЛ и массивном выбросе цитотоксичных продуктов деградации этих соединений в кровь.

Таблица

Изменение коэффициентов ФЛ/ФЛ соотношений в мембранах эритроцитов крови женщин перименопаузального возраста с миомой матки

Соотношения	Контроль n=22	Миома матки n=22
ЛФХ/ФХ	0.11	0.43
ФХ/ФК	17.8	2.3

Как известно, одним из факторов развития эндогенной интоксикации при патологии является накопление токсичных продуктов метаболизма, в частности лизофосфолипидов и продуктов ПОЛ. Имеющиеся литературные данные [10, 14] свидетельствуют о развитии эндогенной интоксикации при миоме матки на фоне подавления иммунной реакции организма. При этом часть образующихся активных форм кислорода создает прооксидантное состояние, цитотоксичное для циркулирующих форменных элементов крови. Изменения метаболизма липидных компонентов мембран эритроцитов, наряду с другими метаболическими отклонениями и вовлечением периферического звена эритрона в сложные патогенетические механизмы, еще более усугубляют клиническую картину заболевания.

В условиях нашего эксперимента в мембранных структурах эритроцитов крови резко (почти восьмикратно) снижается коэффициент соотношения ФХ/ФК. Такие глубокие отклонения липид-липидных соотношений свидетельствуют о существенном подавлении процессов синтеза мембранных глицеролипидов, с одной стороны, и усилении процессов свободнорадикального окисления, с другой.

По данным других авторов [8, 9], при миоме матки у женщин перименопаузального возраста наблюдается также существенное снижение соотношения холестерин/ФЛ, за счет повышения суммы ФЛ в эритроцитах крови с одновременным уменьшением микровязкости биомембран.

Итак, миома матки сопровождается существенными изменениями липид-липидных соотношений в мембранах эритроцитов крови женщин перименопаузального возраста, что частично обусловлено выраженной дезорганизацией метаболизма индивидуальных ФЛ, в частности фосфатидов-глицеридов биомембран. Изменения липидного окружения периферических и интегральных белков мембранных структур клеток, несомненно, приводят к нарушению ионного и антиоксидантного гомеостаза клеток.

На самом деле, как показывают результаты наших последующих

целенаправленных исследований (рис.), миома матки характеризуется статистически достоверными изменениями деятельности липидзависимых и мембраносвязанных ферментных систем – ионтранспортных АТФаз мембран эритроцитов крови. При этом установлено заметное (на 48%) снижение Na/K-ATFаз активности ($p < 0,01$) с одновременным усилением деятельности Mg-ATFаз . В результате указанных сдвигов наблюдается также повышение общей АТФазной активности в патологически измененных мембранах эритроцитов крови женщин перименопаузального возраста с миомой матки.



Рисунок. Изменение активности АТФаз в мембранах эритроцитов крови женщин перименопаузального возраста с миомой матки (в мкг Фн/мг белка)

Выше было отмечено, что по современным представлениям [11] изменение активности АТФаз в условиях патологии связано с модификацией липидных компонентов биомембран, нарушением липид-липидных и липид-белковых взаимодействий и физико-химических свойств мембранных структур клеток. При этом накопление цитотоксичных лизоформ и гидроперекисей ФЛ может привести к объединению в каждом из монослоев мембраны в перекисные кластеры, появление которых, в свою очередь, приведет к образованию полярных каналов проницаемости и существенному нарушению липид-липидных и липид-белковых взаимоотношений.

Выявленные нами особенности изменения метаболизма белковых и липидных компонентов биомембран подкрепляются результатами исследований [8, 9] электролитного состава крови у женщин с миомой матки указанного возраста. По этим результатам в условиях данной патологии отмечается увеличение концентрации калия в плазме, на фоне снижения в эритроцитах, и наоборот, повышение уровня ионов натрия в эритроцитах при низком его содержании в плазме. При этом нарушение электролитного обмена в эритроцитах крови приводит к усилению процессов эритропоэза за счет нарушения процессов разрушения и образования эритроцитов.

Таким образом, можно заключить, что миома матки у женщин перименопаузального возраста характеризуется комплексом структурно-метаболических нарушений эритроцитов крови, проявляемых дезорганизацией плазматических мембран. Неконтролируемое усиление процессов липопероксидации, сопровождаемое деформацией мембранного липопротеинового комплекса, изменение проницаемости мембран для ионов и веществ, приводят к нарушению деятельности мембраносвязанных ферментов.

Наблюдающиеся при этом изменения липид-липидных и липид-белковых взаимоотношений сопровождаются существенными изменениями со стороны важнейших функций мембранных образований, включая транспортные и мессенджерные процессы, рецепцию эндогенных метаболически активных соединений, механизмы клеточных контактов, что в свою очередь может явиться серьезной предпосылкой для нарушения функционального состояния эритроцитов крови у женщин перименопаузального возраста с миомой матки.

Поступила 10.12.07

Արգանդի միոմայով պերիմենոպաուզալ տարիքի կանանց մոտ կենսաթաղանթների վիճակի խանգարման մեխանիզմների մասին

Բ. Է. Արրահամյան, Գ. Գ. Օկոն, Պ. Ա. Ղազարյան, Լ. Ս. Սահակյան

Աշխատանքի նպատակն է պարզաբանել կենսաթաղանթների վիճակի խանգարումների որոշ ախտածնային մեխանիզմները արգանդի միոմայով պերիմենոպաուզալ տարիքի կանանց մոտ՝ լիպիդ-լիպիդային հարաբերակցության և արյան էրիթրոցիտային թաղանթների որոշ ինտեգրալ իոնոտրանսպորտային սպիտակուցների ակտիվության հետազոտման ճանապարհով: Հայտնաբերված է, որ արգանդի միոման բնութագրվում է լիպիդ-լիպիդային և լիպիդ-սպիտակուցային փոխհարաբերության տեղաշարժերով, որոնք ուղեկցվում են թաղանթային գոյակցությունների կարևորագույն ֆունկցիաների էական փոփոխություններով, ներառյալ տրանսպորտային և ազդանշանային համակարգի պրոցեսները, էներգետիկ մետաբոլիկ ակտիվ միացությունների ռեցեպցիան, ինչը նշված հիվանդությամբ պերիմենոպաուզալ տարիքի կանանց մոտ կարող է հանդիսանալ լուրջ նախապայման արյան էրիթրոցիտների ֆունկցիոնալ վիճակի խանգարման համար:

On the mechanisms of biomembranes condition disturbance in women of perimenopausal age with myomas

K.E.Abrahamyan, G.G.Okoev, P.A.Ghazaryan, L.S.Sahakyan

The aim of the present work was to find out some pathogenetic mechanisms of biomembranes condition disturbance in women of perimenopausal age with myomas by research of lipid – lipid ratio and activity of some integrated ion transport fibers of blood erythrocyte membranes.

It has been revealed that the myoma is characterized by changes in lipid – lipid and lipid – fiber interactions accompanied by essential changes in major functions of membranous formations, including transport and messenger processes, reception of endogen metabolic active compounds, which can be a serious precondition for infringement of the functional condition of blood erythrocytes in women of perimenopausal age with myomas.

Литература

1. Болдырев А.А. Na/K-АТФ-аза – свойства и биологическая роль. Биология, 1998, с. 31-38.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. Соровский образовательный журнал, 2000, 6(12), с. 13-19.
3. Димант И.Н., Шарипов Р.К., Муратходжаев Н.К. Окислительные процессы и опухолевый рост. Ташкент, 1992.
4. Захарова Н.Б., Рубин В.И. Лабораторное дело, 1980, 12, с. 735-738.
5. Казарян П.А., Элоян Д.В. Нарушение фосфолипидного обмена. М., 1985, с. 28.
6. Там же, с. 50.
7. Казарян П.А., Дагбашян С.С., Израелян К.И. Метаболизм фосфоинозитидов при хроническом лимфолейкозе и после полихимиотерапии. Кровь МЗ РА, 2007, 1(5), с. 19-22.
8. Лапочкина Н.П. Свободнорадикальные процессы, перекисное окисление липидов, электролитный обмен, липидный спектр эритроцитов у женщин с заболеваниями молочной железы и миомы матки. Вестник Российского научн. центра рентгенодиагностики МЗ России, М., 2006, 6, с.15-38.
9. Лапочкина Н.П. Особенности липидного спектра эритроцитов и их мембраны у женщин с заболеваниями молочной железы и миомы матки. Вестник Российского научн. центра рентгенодиагностики МЗ России, М., 2006, 6, с. 41-45.
10. Надирадзе Н.И., Грекулова А.Н., Ковтарадзе В.Г. Проницаемость мембран эритроцитов для Na^+ и K^+ и их фосфолипидный состав у больных гипертонической болезнью. Бюл. эксперим. биол. и мед., 1993, т. 125, 2, с. 135.
11. Светашев В.И. Микротехника анализа липидов и ее использование. Автореф. дис. ... канд. хим. наук, Владивосток, 1973.
12. Слюсарь Н.Н. Роль фосфоинозитидов и их метаболитов в онкогенезе. Автореф. дис. ... докт. мед. наук, СПб., 1993.
13. Хроматография в тонких слоях/Под ред. Штала Э. М., 1965.
14. Sun Y. Free radicals, antioxidant enzymes, and carcinogenesis, Free Radical Biol. and Med., 1990, 8, p.583-599.