

#### **1.4. Особенности метаболизма при гипоталамическом синдроме.**

##### **Особенности свободнорадикального окисления липидов при нейро-эндокринных синдромах.**

Процессы свободнорадикального окисления липидов (СРО) играют существенную роль в жизнедеятельности организма. Общеизвестно, что на низком стационарном уровне функционирования свободнорадикальные реакции принимают участие в обновлении клеточных мембран, являясь универсальным модификатором их структуры и функции, в процессах фагоцитоза и уничтожения микроорганизмов. Доказана роль СРО в процессах метаболизации разнообразных ксенобиотиков печенью и биосинтезе некоторых биологически активных веществ, например, простагландинов. Имеются данные об участии процессов СРО в проведении нервного импульса, клеточном делении и т.д. В то же время имеются многочисленные подтверждения чрезмерной активации процессов СРО при воздействии на организм различных повреждающих факторов и многих заболеваниях (Арчаков А.И., 1975; Yukava O., Nakasava T., 1980, Бурлакова Е.Б., Храпова Н.Г., 1985; Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б., 2001; Никифорова Н.Г., 2002)..

Своеобразие реакций перекисного окисления липидов заключается в их свободнорадикальном цепном характере. Присутствующие практически в любых клетках организма свободные радикалы различной природы могут быть инициаторами перекисного окисления, в процессе которого количество этих радикалов прогрессивно увеличивается. Продукты СРО (гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид и др.), образующиеся на различных этапах этой цепной реакции, отражают интенсивность процессов свободнорадикального

окисления липидов (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972, Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б., 1992) и в избыточных концентрациях являются токсичными.

В процессе эволюции сформировалась целая система защитных механизмов, позволяющих ограничить процессы СРО в физиологических пределах.

Антиоксидантная система организма, представленная комплексом ферментов и низкомолекулярных соединений небелковой природы, контролирует и тормозит свободнорадикальные процессы, а также обезвреживает токсичные продукты, дающие мембранодеструктивный эффект (Зборовская И.А., Банникова Н.В., 1995). Действие антиоксидантов направлено на определенные звенья цепи свободнорадикального окисления: антирадикальное и антиперекисное.

Самой мощной и филогенетически наиболее древней системой, защищающей клетки и организм в целом от токсического действия радикалов кислорода и перекисей липидов, является система ферментов, состоящая из супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (К), пероксидазы (ПО) и глутатионпероксидазы (ГП). Эти энзимы последовательно катализируют реакции обоих звеньев антиоксидантной защиты. В антирадикальных реакциях важная роль принадлежит также токоферолам и глутатиону. Супероксиддисмутаза, обладая субстратной специфичностью по отношению к супероксидному аниону, обезвреживает эту одну из самых активных форм кислорода, превращая в менее реакционноспособные молекулы. Своевременное удаление супероксидного аниона препятствует образованию более активных метаболитов, таких, как гидроксильный анион и синглетный кислород. Каталаза и пероксидаза различной субстратной специфичности катализируют реакции, с помощью которых осуществляется разрушение

перекиси водорода и гидроксильного радикала. Все перечисленные выше ферменты играют центральную роль в регуляции перекисного окисления липидов на стадии инициирования. Глутатионпероксидаза осуществляет свою детоксикационную функцию, катализируя процесс разложения гидроперекисей с использованием восстановленного глутатиона. Наиболее важным из неферментативных антиоксидантных веществ является альфа-токоферол, инактивирующий самый токсичный гидроксил-радикал и стабилизирующий структуру клеточных мембран, менее значимы убихинон и витамин А. Участвуют в антиоксидантной защите также аскорбиновая кислота, тиоловые соединения, катехоламины, глюкокортикоиды в физиологических концентрациях, церрулоплазин, трансферин, женские половые гормоны, тиреоидные гормоны и некоторые ионы металлов (Татаева Р.К., Кулкыбаев Г.А., Сергеева В.М., 1980; Ferrari R., Viscoli O., Guarnieri C., Caldareara M., 1983; Armstrong D., 1984; Тахирова С.А., Джафаров А.И., 1988; Мальчикова Л.П., Витенко Т.Н., Бенедиктов Д.И., 1989; Верболович В.П. с соавт., 1990; Барабой В.А., 1992; Бабичев В.Н., Ельцева Т.В., 1993; Бышевский А.Ш., Терсенов О.А., 1994; Владимиров Ю.А., 1998).

Нарушение в одном из звеньев антиоксидантной системы, обусловленное низким уровнем или недостаточной активностью одного или нескольких компонентов, может привести к существенному усилению процессов липидной пероксидации, которые оказывают повреждающее влияние на всех уровнях: от клеточных мембран до целостного организма.

Таким образом, при физиологических условиях антиоксидантная защита предотвращает развитие в организме чрезмерной интенсификации процессов перекисного окисления липидов. В экстремальных ситуациях емкость антиоксидантных систем повышается за счет стрессорной

активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadrenalовой систем с повышенной продукцией биогенных аминов, глюкокортикоидов, эндогенных опиоидов, гамма-оксимасляной кислоты и др. С другой стороны, при функциональной патологии, являющейся результатом срыва адаптационных механизмов, в частности, при нейроциркуляторной дистонии у женщин детородного возраста, снижены резервы антиоксидантной защиты, что создает фон для развития свободнорадикальной патологии (Краюшкин С.И., 1999).

Повышение активности СРО рассматривается в настоящее время как неспецифический процесс, участвующий в патогенезе различных заболеваний, сопровождающихся антиоксидантной недостаточностью: сердечно-сосудистой патологии, атеросклерозе, заболеваниях органов дыхания, печеночной патологии, сахарном диабете, опухолях, инфекционных заболеваниях, некоторых осложнений беременности у женщин и т.д. (Колесникова Л.И., 1993, Ляйфер А.И., Солун М.Н., 1993; Каушанская Л.В. с соавт., 1998; Колесников А.Д., 2000; Коцюржинская Н.Н., 2000; Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б., 2001; Трубникова Л.И., Таджиева В.Д., Албутова М.Л., 2001; Никифорова Н.Г., 2002). При бесплодии на фоне гипоталамо-гипофизарной дисфункции антиоксидантная недостаточность, по некоторым данным, регистрируется у 86% женщин (Ткаченко Л.В., 1999).

На разнообразных экспериментальных моделях и в клинических исследованиях показано, что в качестве важного неспецифического компонента СРО участвует в любой стресс-реакции: с одной стороны хорошо известно, что активация процессов СРО является результатом нейрогуморальных сдвигов, сопровождающих стресс, среди которых прежде всего выделяют гиперфункцию симпатoadrenalовой системы, то есть СРО относится к стрессреализующим системам; в то же время ряд

авторов считают, что продукты СРО играют роль первичного медиатора стресс-реакции, опосредуя повреждающее действие различных факторов на уровне центральных звеньев нейро-эндокринной регуляции (Барабой В.А., Брехман И.И. Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б., 1992).

Хотя актуальность изучения процессов СРО и состояния антиоксидантной защиты при нейро-эндокринных синдромах является несомненной, поскольку эти заболевания сопровождаются выраженным гормональным дисбалансом, нарушениями липидного обмена и имеют связь с воздействием различных неблагоприятных факторов стрессорного характера, этот вопрос недостаточно освещается в литературе.

Имеются сообщения, что при гипоталамическом синдроме содержание продуктов СРО в плазме крови и эритроцитах повышено, что сопровождается небольшим дефицитом альфа-токоферола в эритроцитах, и, хотя степень антиоксидантной недостаточности значительно менее выражена, чем при болезни Иценко-Кушинга, предлагается включить антиоксиданты в комплекс лечебных мероприятий (Тишенина Р.С., 1990). Считают перспективным и применение антигипоксантов в терапии женщин с нейро-эндокринными нарушениями гипоталамо-гипофизарного генеза (Жаркин А.Ф., Ткаченко Л.В., 1997).

Интенсификация процессов свободнорадикального окисления липидов при нейро-обменно-эндокринном синдроме по данным светохемолюминесценции с одновременным снижением антиокислительной защиты отмечена Эгамбердыевой Л.Д.(1998), причем данные изменения были более выраженными у женщин со значительными обменными нарушениями при наличии поствоспалительных процессов гениталий.

Важным стимулом для дальнейшего изучения процессов свободнорадикального окисления липидов при гипоталамическом

синдроме, в патогенезе которого роль гормонально-метаболических нарушений не вызывает сомнения, является известный факт о антиоксидантных свойствах некоторых гормонов. Так, например, известны антиоксидантные свойства эстрогенов и некоторых их метаболитов, а также – мелатонина (Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. , 2001). В то же время практически не изучена роль гонадотропных и тиреоидных гормонов в регуляции состояния процессов пероксидации и антиоксидатной защиты у больных гипоталамическим синдромом с репродуктивными нарушениями.