

ПРОЦЕССЫ ГЛУТАТИОНОВОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ БЕСПЛОДИЕМ

Обследованы 30 женщин, страдающих бесплодием. Нарушение фертильности сопровождалось гиперандрогенией. Проведено исследование гормонов ФСГ, ЛГ, тестостерона и прогестерона в крови. Кроме этого, в отмытых эритроцитах и в гомогенате ткани яичника изучали активность ферментов: ГПО, GST, GP и Г-6-ФДГ. Полученные данные указывают на существенные нарушения процессов глутатионовой детоксикации у женщин с бесплодием и связаны с уровнем гормонов, в частности андрогенов. Повышение активности ГПО у женщин с гиперандрогенией показывает на глубокие изменения в процессах метаболизма стероидных гормонов в яичниках. Причем это проявляется заранее до развития фолликула, что является прогностическим признаком ановуляции в начале менструального цикла.

Введение

В механизмах устойчивости организма к патогенным воздействиям ведущую роль играют метаболические процессы обезвреживания токсичных метаболитов экзо- и эндогенного происхождения. К ним относятся цитохром-Р-450-зависимые монооксигеназы, субстраты и ферменты конъюгации, ферментные и неферментные механизмы антирадикальной и антиперекисной защиты. Этот комплекс реакций рассматривается как универсальная биологическая система, согласованное функционирование которой определяет развитие адаптационных и компенсаторных процессов при воздействии токсикантов, а нарушение единства приводит к изменению гомеостаза и развитию патологии. Во всех его звеньях принимает участие глутатион, играющий, по-видимому, роль регулятора при синхронизировании компонентов системы с участием ферментов глутатионредуктазы (GP), глутатионтрансферазы (GST), глутатионпероксидазы (ГПО) [4, 10].

Охрана репродуктивного здоровья женщин – важная задача современной медицины, так как нарушение его отражается не только на фертильности, но и на здоровье будущих поколений. Согласно данным литературы, частота бесплодных браков сегодня достигает 8–15% [ВОЗ, 1988; 11]. Несмотря на развитие медицины, разработку и внедрение новых репродуктивных технологий число бесплодных браков продолжает увеличиваться [6]. При этом второе место по частоте занимают эндокринные формы бесплодия. Известно, что важную роль в жизнедеятельности орга-

низма играют половые гормоны. Синтез их осуществляется с участием различных биохимических реакций, имеющих значение в функционировании репродуктивных органов. Так, андрогены участвуют в механизме регрессии фолликула, и у здоровых женщин 25% суточного количества тестостерона секретируется в яичниках [3, 9, 13]. У женщин с гиперандрогенией яичники являются главным источником андрогенов [12].

Согласно данным литературы [3, 7], метаболизм гормонов осуществляется цитохром-Р-450-зависимыми микросомальными монооксигеназами и в процессах конъюгации с глутатионом, глюкуроновой кислотой, S-аденозинметионином. Несмотря на многочисленные исследования процессы биотрансформации ксенобиотиков при нарушении функции яичников до конца не изучены.

Целью нашего исследования было изучение второй фазы детоксикации ксенобиотиков у женщин с бесплодием, сопровождающимся гиперандрогенией яичникового генеза, а также выявление изменений этих показателей в ткани яичника.

Материал и методы

Исследования проведены у 30 женщин с бесплодием. В зависимости от уровня гормонов крови пациентки были разделены на группы. 18 женщин с нормальным содержанием тестостерона в крови составили первую группу, а 12 женщины с гиперандрогенией включены во вторую группу. В контрольную группу вошли 12 здоровых женщин. Содержание гормонов ФСГ, ЛГ и тестостерона (Т) в первой и прогестерона во второй фазах менструального цикла исследовали с помощью

Таблица 1

Содержание гормонов в сыворотке крови женщин с бесплодием (M+m)

Обследуемые группы	ЛГ	ФСГ	Прогестерон,	Тестостерон,	
	МЕ/л	МЕ/л	нмоль/л	нмоль/л	
Контрольная группа	6,85 ± 0,75	3,38 ± 0,21	29,33 ± 3,69	2,39 ± 0,23	
Женщины с бесплодием	1 группа	6,92 ± 1,60	4,65 ± 0,90	9,49 ± 1,70*	2,49 ± 0,08
	2 группа	4,19 ± 0,61*	5,06 ± 0,83*	4,10 ± 0,84*	6,19 ± 0,40*

* – Показатель достоверности по отношению к контрольной группе, $p < 0,05$.

иммуноферментного метода по технологии Cobas Core Roche. Кроме того, в отмытых эритроцитах и гомогенате ткани яичника изучали активность ферментов глутатионпероксидазы (ГПО), глутатион-S-трансферазы (GST), глутатионредуктазы (ГР) по методу С. Н. Власовой [2] и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) по методу Ф. Е. Путильной [8].

Результаты и обсуждение

Результаты гормональных исследований, полученные при обследовании женщин контрольной группы и у пациенток с бесплодием, показывают, что при нарушении фертильности колебания уровней ФСГ и ЛГ, хотя и соответствуют нормативным лабораторным показателям, но более характерны для нормогонадотропной недостаточности и связаны с центральными нарушениями регуляции гипоталамо-гипофизарно-оваральной системы. Изменения этих показателей свидетельствуют о гипоталамо-гипофизарной дисфункции, что подтверждают такие клинические проявления, как нарушение менструального цикла по типу олигоменореи и гипоплазия половых органов. У пациенток с гиперандрогенией уровень тестостерона в крови достоверно выше, чем у женщин

контрольной (в 2,5 раза) и первой групп (табл. 1).

Наличие овуляции определяли по уровню прогестерона в середине второй фазы, тестам функциональной диагностики и фолликулометрии. Так, у женщин первой группы уровень прогестерона был ниже чем в контрольной группе в три раза, что соответствует недостаточности лютеиновой фазы. У женщин второй группы снижение уровня прогестерона еще более выражено, что свидетельствует о наличии ановуляторного цикла. При анализе показателей системы глутатиона в эритроцитах крови женщин с бесплодием с нормоандрогенией обнаружена лишь тенденция к снижению активности ГР, ГПО, Г-6-ФДГ на фоне более выраженного ингибирования GST (табл. 2). При исследовании активности глутатионзависимых ферментов в эритроцитах крови женщин с ги-

перандрогенией выявлено резкое (в 3 раза) повышение активности ГПО по сравнению с контрольными цифрами, обусловленное, возможно, усилением образования супероксидных радикалов в макрофагально-лейкоцитарных клетках. С другой стороны, нарушение синтеза половых гормонов, согласно данным литературы [5], приводит к дисбалансу в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ/АОС) вследствие снижения обезвреживающей функции ферментов антиоксидантной системы. Однако активация ГПО звена детоксикации активных форм кислорода вызывает ингибирование другого звена процессов биотрансформации – глутатионовой конъюгации, о чем свидетельствует существенное статистически значимое снижение активности GST, причем в большей степени у женщин с гиперандрогенией. Видимо, это

Таблица 2

Активность глутатионзависимых ферментов в эритроцитах крови и гомогенате ткани яичников женщин с бесплодием (M+m)

Изучаемые показатели	Контрольная группа	1 группа		2 группа	
		Кровь	Ткань яичника	Кровь	Ткань яичника
ГПО, мкмоль GSSG/мин.мг. белка	0,0018 ± 0,0002	0,0017 ± 0,0002	0,0021 ± 0,0002	0,0052 ± 0,004***	0,0049 ± 0,0003**
ГР, мкмоль GSSG/мин.мг. белка	17,54 ± 0,63	15,33 ± 0,89	11,24 ± 1,25	30,41 ± 2,902***	14,07 ± 1,62
GST, мкмоль/мин.мг. белка	0,336 ± 0,010	0,275 ± 0,034	0,227 ± 0,019	0,249 ± 0,025*	0,210 ± 0,02
Г-6-ФДГ, нмоль НАДФН2/мин.мг. белка	0,257 ± 0,005	0,257 ± 0,005	0,257 ± 0,005	0,282 ± 0,045	0,139 ± 0,014**

* – различия достоверны по отношению к контрольной группе;

** – различия достоверны между показателями женщин с 1-й и 2-й групп.

может приводить к нарушению метаболизма стероидных гормонов и их выведения из организма.

Следует отметить, что активность вышеуказанных ферментов обусловлена концентрацией восстановленного глутатиона, которая зависит от активности ГР, участвующей в превращении окисленного глутатиона в его восстановленную форму. Так, у женщин с гиперандрогенией, страдающих бесплодием, активность ГР в эритроцитах крови была резко увеличена (в 1,73 раза, $p < 0,05$), причем она превышала данный показатель у женщин с нормоандрогенией в 1,98 раза. Видимо, усиленная регенерация восстановленного глутатиона расходуется в основном на обезвреживание продуктов ПОЛ через ГПО реакции.

Следует отметить, что активность ГР, являющейся НАДФН-зависимым ферментом, зависит от концентрации данного пиридиннуклеотида. НАДФН в основном синтезируется при пентознофосфатном пути окисления глюкозы при участии фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При определении активности этого фермента в эритроцитах крови бесплодных женщин с нормоандрогенией обнаружена тенденция к ее снижению, тогда как у женщин с гиперандрогенией выявлена значительная активация фермента. Видимо, выраженное повышение активности ГР в эритроцитах крови женщин, страдающих бесплодием, с высоким уровнем андрогенов связано не только со стимулированием процессов регенерации глутатиона, но и усилением его синтеза *de novo*.

Изменения активности ферментов второй фазы детоксикации у женщин с нормо- и гиперандрогенией совпадали с динамикой

этих показателей в ткани яичника. Так, у женщин с гиперандрогенией содержание ферментов ГПО и ГР в ткани яичников было выше, чем у пациенток с нормоандрогенией. При этом активность Г6ФДГ была несколько ниже, а GST – практически не изменялась. Низкие значения активности ГПО у женщин с нарушением менструального цикла и гипоплазией половых органов без гиперандрогении, видимо, обусловлены нарушением синтеза половых гормонов. Ряд авторов [5] ингибирование GST в ткани яичника связывают с овариальным циклом.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о нарушениях процессов глутатионовой детоксикации у женщин с бесплодием, которые в значительной степени зависят от уровня гормонов, в частности андрогенов. Следует отметить, что повышение уровня ГПО в крови и ткани яичника у женщин с гиперандрогенией говорит о глубоких изменениях в процессах метаболизма стероидных гормонов в яичниках. Проявляющийся задолго до овуляции этот показатель может служить прогностическим признаком ановуляции уже в начале менструального цикла. Полученные данные диктуют необходимость проведения дальнейшего исследования для выяснения механизма нарушения функций яичника у женщин и связи их с гормональным статусом.

Литература

1. Белоусов Ю. Моисеев В. С. Лепяхин В. К. / Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: – Универсум. – 1993.
2. Власова С. Н., Шабунина Е. И., Переслигина И. А. Активность глутатионзависимых ферментов

эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей // Лаб.дело. – 1990. – № 8 – С. 19–22.

3. Гончаров Н. П. // Пробл. эндокринологии. – 1996. – Т. 42 (4) – С. 28–31.

4. Каримов Х. Я., Иноятова Ф. Х., Дадажанов Ш. Н. Участие глутатиона в механизмах естественной детоксикации // Патология – Ташкент: 2000. – № 1. – С. 3–7.

5. Каримов Х. Я., Карабанович А. К., Хакимов З. З. / Патофизиологические аспекты монооксигеназной системы / Ташкент, 1994.

6. Кулаков В. И., Овсянникова Т. В. Проблемы и перспективы лечения бесплодия в браке // Акуш. и гин. – 1997. – № 3. – С. 5–8.

7. Овсянникова Т. В., Сперанская Н. В., Глазкова О. И. Андрогены в физиологии и патофизиологии женского организма // Гинекология – Т. 2. – № 2. – 2000. – С. 1–7.

8. Путилина Ф. Е. Методы биохимических исследований. – Л., 1982.

9. Сивков А. В. Медицина для всех. – 1997 – № 2 (3) – С. 16–19.

10. Тиунов Л. А. Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты // Вестник РАМН. – 1995. – № 3. – С. 9–13.

11. Филлипов О. С. Эпидемиология и структура бесплодного брака в г.Томске: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Томск, 1995.

12. Speroff L., Glass R. H., Kase N. G. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5th ed., Williams & Wilkins. – 1994.

13. Spona J. Aydinlik S. Hirsutizm and endocrine dermatological problem parthenon publishing group. – 1988.