

чилась частота встречаемости рака ЩЖ и у лиц из перечисленных областей Российской Федерации.

В настоящее время известны белки, в частности протеин p53, которые предохраняют соматические клетки от накопления изменений в геноме человека, возникающих, например, в результате облучения организма. При этом в поврежденных клетках в больших количествах накапливается мутантный протеин p53. Поскольку мутации p53 обычно имеют место в раковых опухолях, неудивительно, что частое иммуногистохимическое выявление белка p53 наблюдается и в раке ЩЖ, особенно у лиц из регионов, загрязненных радиоактивными веществами. Эта особенность наиболее выражена в папиллярном раке у лиц из этих регионов, что отражает влияние на патогенез рака ЩЖ, особенно высокодифференцированных вариантов, внешних неблагоприятных воздействий, в том числе радиоактивного облучения, йодной недостаточности и др.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Бронштейн М. Э., Юрьева Н. П. // Раннее распознавание эндокринных заболеваний и новые методы лечения. — М., 1984. — С. 145—146.

Пачес А. И., Пронн П. М. Рак щитовидной железы. — М., 1984.
Baverstock K. et al. // Nature. — 1992. — Vol. 359. — P. 21—22.
Bottger T. et al. // Med. Klin. — 1991. — Bd 86. — S. 76—82.
Bronstein M., Gerasimov G. // J. Endocrinol. Invest. — 1994. — Suppl. 1. — P. 47: 92.
DeGroot L. J. // J. clin. Endocrinol. — 1989. — Vol. 69, N 5. — P. 925—928.
Holm L.-E. et al. // N. Engl. J. Med. — 1980. — Vol. 303. — P. 188—191.
Krause U. et al. // Dtsch. med. Wochenschr. — 1991. — Bd 116. — S. 201—206.
Maxon H. R. et al. // Amer. J. Med. — 1977. — Vol. 63. — P. 967—978.
Olen E., Klink G. H. // Arch. Pathol. — 1966. — Vol. 81. — P. 531—535.
Ron E., Modan B. // J. natl. Cancer Inst. — 1980. — Vol. 65. — P. 7—11.
Samaan N. A. et al. // J. clin. Endocrinol. Metab. — 1987. — Vol. 65. — P. 219—229.
Shapiro S. I. et al. // Cancer. — 1970. — Vol. 26. — P. 1261—1270.
Taylor S. // Clin. Endocrinol Metab. — 1979. — Vol. 8, N 1. — P. 209—221.
Taylor S. // The Thyroid Gland / Ed. M. O. Vischer. — New York, 1980. — P. 257—278.
Williams E. O. // Histopathology. — 1993. — Vol. 23. — P. 387—389.
Williams E. O. et al. // Cancer. — 1977. — Vol. 39. — P. 215—222.

Поступила 05.12.96

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616-008.939.15-02:618.11-008.64:577.175.64]-092.9-07

Т. С. Саатов, Э. И. Исаев, М. Ж. Эргашова, О. Ю. Кукина, А. П. Ан

ВЛИЯНИЕ ЭСТРОГЕНДЕФИЦИТНОГО СОСТОЯНИЯ НА ОБМЕН ГАНГЛИОЗИДОВ ОРГАНОВ КРЫС

Институт биохимии (дир. — член-корр. АН Республики Узбекистан Т. С. Саатов) АН Республики Узбекистан, Ташкент

Изучено влияние недостаточности эстрогенов на образование ганглиозидов из предшественников их синтеза. Выявлено, что овариэктомия приводит к изменению синтеза ганглиозидов изученных органов: сердца, скелетных мышц, жировой ткани и поджелудочной железы. При недостаточности эстрогенов наблюдается снижение синтеза моносиалоганглиозидов G_{M1} и G_{M3} сердца, диссиалоганглиозидов G_{D1b} и G_{D1a} и моносиалоганглиозидов G_{M1} и G_{M3} скелетных мышц, диссиалоганглиозидов G_{D1b} и моносиалоганглиозидов G_{M1} и G_{M3} жировой ткани, моносиалоганглиозидов G_{M1} поджелудочной железы. Полученные данные указывают на возможность участия эстрогенов в регуляции обмена ганглиозидов.

The effect of estrogen insufficiency on the formation of gangliosides from precursors is studied. Oophorectomy changes the production of gangliosides in the heart, skeletal muscles, fatty tissue, and pancreas. Estrogen insufficiency is paralleled by decrease of cardiac monosialogangliosides G_{M1} and G_{M3} , skeletal muscle disialogangliosides G_{D1b} and G_{D1a} and monosialogangliosides G_{M1} and G_{M3} , fatty tissue disialoganglioside G_{D1b} and monosialogangliosides G_{M1} and G_{M3} , and pancreatic monosialoganglioside G_{M1} . The findings indicate that estrogens can contribute to regulation of ganglioside metabolism.

Сиалогликофинголипиды, являющиеся анионными гликофинголипидами с разветвленной углеводородной цепью, присутствуют в основном в плазматических мембранах большого числа клеток. Исследования, проведенные во многих лабораториях, свидетельствуют о том, что эти соединения играют важную роль в контроле роста, социальном поведении клеток в период дифференциации, развитии и онкогенной трансформации [6]. Ранее проведенные исследования зависимости ганглиозидного состава клеток печени крыс от

возраста и пола указывают на то, что в печени самок содержится больше ганглиозидов по сравнению с печенью самцов [8]. Параллельное определение активности некоторых ферментов, участвующих в обмене ганглиозидов, свидетельствует о важности роли половых гормонов в превращении моносиалоганглиозидов в полисерию соответственно. Не обнаружено значительной разницы в G_{D3} -синтазной активности у молодых крыс разного пола. Эта разница проявляется после достиже-

ния животными половозрелости, на 50—60-й день. Исследования, проведенные в культурах гепатоцитов крыс, указывают на необходимость инсулина, глюкагона, дексаметазона в поддержании активности G_{D3} -синтазы [8].

В изолированных гепатоцитах эстрогены активируют G_{D3} -синтазу. Кроме прямого влияния эстрогенов на активность ферментов синтеза ганглиозидов, возможно опосредованное их влияние на образование данных соединений. Известно, что эстрогены стимулируют образование белков, в том числе и ферментов [4], к числу которых относится глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, участвующая в обмене глюкозы. Продукты превращения глюкозы и сама глюкоза также используются в пути образования гликофинголипидов. Поскольку вышеприведенные данные указывают на возможность участия эстрогенов в обмене сиалогликофинголипидов, целью настоящего исследования явилось изучение влияния эстрогендефицитного состояния организма на синтез ганглиозидов различных органов крыс.

Материалы и методы

Опыты проводили на белых беспородных половозрелых крысах-самках массой 150—170 г. Овариэктомию крыс производили по общепринятому методу [1]. Через 1 мес после операции интактным и овариэктомизированным крысам внутрибрюшинно вводили D-1-6- ^{14}C -глюкозу в дозе 1 мкКи на 1 г массы тела животных. Через 3 ч после введения радиоактивной метки животных декапитуировали под эфирным наркозом. Экстрагировали липиды внутренних органов модифицированным методом Фольча [5]. Ганглиозиды фракционировали в системе растворителей хлороформ:метанол:аммиак:вода (60:35:3:5) на тонком слое силикагеля марки L и LS (1:1) [2]. Фракции ганглиозидов идентифицировали в парах йода, соскабливали и подсчитывали радиоактивность каждой фракции. Подсчет радиоактивности производили в жидкостно-сцинтилляционном счетчике "Rackbeta".

Результаты и их обсуждение

Исследования по включению меченых углеводов в молекулу сиалогликофинголипидов, показывают, что недостаточность эстрогенов приводит к заметным изменениям обмена ганглиозидов. Данные по включению ^{14}C -глюкозы в отдельные фракции ганглиозидов органов крыс и влияния эстрогендефицитного состояния организма на этот процесс приведены в табл. 1—4.

Таблица 1

Влияние овариэктомии на включение ^{14}C -глюкозы в ганглиозиды сердца крыс (в имп/мин/г ткани; $n = 6$)

Фракция ганглиозидов	Контроль	Опыт	p
G_Q	85 ± 12	69 ± 9	<0,2
G_{D1b}	269 ± 18	296 ± 22	<0,5
G_{D1a}	275 ± 17	248 ± 24	<0,5
G_{M1}	725 ± 26	434 ± 30	<0,001
G_{M3}	2096 ± 44	1013 ± 37	<0,001

Как видно из полученных данных, недостаточность гормонов по-разному влияет на обмен отдельных фракций ганглиозидов в разных органах. В частности, недостаточность эстрогенов приводит к снижению обменной активности моносиалоганглиозидов сердца (табл. 1). При овариэктомии обмен фракции моносиалоганглиозидов G_{M1} снижается на 40%, G_{M3} — на 52%, в то время как в обмене остальных фракций ганглиозидов заметных изменений не наблюдается. Полученные данные указывают на то, что дефицит эстрогенов сопровождается замедлением образования моносиалоганглиозидов в сердечной ткани. Известно, что моносиалоганглиозиды являются основными компонентами сиалогликофинголипидов сердца. На их долю приходится около 80% от общего содержания всех фракций ганглиозидов. Концентрация G_{M1} и G_{M3} составляет соответственно 63 и 17%. Изменение обмена основных фракций ганглиозидов сердца отражается на функциональной активности клеток данного органа. Ганглиозиды сердца участвуют в поддержании электрической активности клеток миокарда. Они в значительной степени определяют заряд поверхности клеток. Ганглиозиды мембран сердца регулируют скорость притока ионов Ca^{2+} [9]. В этот процесс включаются все фракции ганглиозидов и естественно их основные фракции. Многочисленны сообщения о роли ганглиозидов в регуляции активности Na^+ , K^+ -АТФазы [10].

В последние годы выявлена роль ганглиозидов в предохранении липидов мембран от перекисного окисления. Замедляя перекисное окисление, ганглиозиды могут предохранять мембраны от дальнейшей деструкции. Выявленное нами при эстрогендефицитном состоянии организма снижение обмена ганглиозидов сердца может отразиться и на образовании перекисей в ткани сердца.

В табл. 2 представлены данные о влиянии овариэктомии на включение ^{14}C -глюкозы в отдельные фракции ганглиозидов скелетных мышц. Недостаточность эстрогенов сопровождается ингибированием включения меченого предшественника синтеза во фракции ди- и моносиалоганглиозидов. Полученные данные показывают, что при недостаточности гормонов происходит снижение включения ^{14}C -глюкозы в дисиалоганглиозидную фракцию G_{D1b} на 35%, во фракцию G_{D1a} на 40%, во фракцию G_{M1} на 37% и во фракцию G_{M3} на 30%. Подобное изменение скорости синтеза ганглиозидов должно отражаться на поверхностных свойствах клеток данной ткани. Будучи не только

Таблица 2

Влияние овариэктомии на включение ^{14}C -глюкозы в ганглиозиды скелетных мышц крыс (в имп/мин/г ткани; $n = 6$)

Фракция ганглиозидов	Контроль	Опыт	p
G_Q	74 ± 14	42 ± 9	>0,1
G_T	62 ± 7	52 ± 8	<0,5
G_{D3}	70 ± 10	56 ± 13	<0,5
G_{D1b}	340 ± 19	218 ± 16	<0,01
G_{D1a}	2044 ± 45	1286 ± 37	<0,001
G_{M3}	1986 ± 29	776 ± 21	<0,001
G_{M1}	2044 ± 45	1286 ± 37	<0,001

Таблица 3

Влияние овариэктомии на включение ^{14}C -глюкозы в ганглиозиды жировой ткани (в имп/мин/г ткани; $n = 6$)

Фракция ганглиозидов	Контроль	Опыт	p
G_Q	74 ± 13	62 ± 18	$<0,5$
G_{T1}	116 ± 21	130 ± 24	$<0,5$
G_{D1b}	346 ± 19	120 ± 14	$<0,001$
G_{D1a}	156 ± 7	142 ± 13	$<0,2$
G_{M2}	300 ± 24	262 ± 20	$<0,2$
G_{M1}	800 ± 33	206 ± 13	$<0,001$
G_{M3}	704 ± 29	236 ± 17	$<0,001$

структурными, но и функциональными компонентами мембран, ганглиозиды участвуют во многих аспектах действия внешних лигандов клетки. Естественно, снижение их обмена в скелетных мышцах при дефиците эстрогенов может отражаться на контакте клеток с окружающей средой.

Как видно из представленных в табл. 3 данных, при дефиците эстрогенов обнаружено снижение обмена дисиалоганглиозидной фракции G_{D1b} на 65%, во фракциях моносилоганглиозидов G_{M1} на 75%, G_{M3} на 65% по сравнению с контролем в жировой ткани крыс.

Дальнейшие исследования показали, что овариэктомия сопровождается изменением обмена некоторых фракций ганглиозидов поджелудочной железы (табл. 4). При недостатке эстрогенов происходит снижение обмена моносилоганглиозидов G_{M1} и некоторое повышение обмена дисиалоганглиозидных фракций G_{D1a} и G_{D3} .

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что недостаточность эстрогенов в организме приводит к изменению образования ганглиозидов в экстрагенитальных органах. По данным некоторых авторов, эстрогенные рецепторы выявлены в различных субклеточных фракциях не только органов-мишеней, но и других органов: печени, почек, легких, скелетных мышц, поджелудочной железы, селезенки, гипофиза и гипоталамуса [3]. Характеристики этих рецепторов близки к таковым рецепторов органов-мишеней. Эстрогены повышают экспрессию многих генов. Продемонстрировано стимулирующее действие эстрогенов на синтез рибосом, а также ускоряющее действие этих гормонов на скорость элонгации пептидов на полисомах [7]. Значительное стимулирующее влияние оказывают эстрогены на экспрессию гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в органах-мишенях на транскрипционном и на посттранскрипционном уровнях. Стимулируя экспрессию гена глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, эстрогены могут оказывать опосредованное влияние на образование сиалогликофинголипидов в органах-мишенях. Обнаружена также активация

Таблица 4

Влияние овариэктомии на включение ^{14}C -глюкозы в ганглиозиды поджелудочной железы крыс (в имп/мин/г ткани; $n = 6$)

Фракция ганглиозидов	Контроль	Опыт	p
G_Q	62 ± 12	66 ± 10	$<0,5$
G_X	184 ± 17	182 ± 19	$<0,5$
G_{D1b}	318 ± 23	322 ± 32	$<0,5$
G_{D1a}	112 ± 21	184 ± 27	$<0,05$
G_{D3}	218 ± 14	296 ± 17	$>0,01$
G_{M1}	658 ± 26	494 ± 31	$<0,01$
G_{M3}	286 ± 13	298 ± 17	$<0,5$

G_{D3} -синтазы печени под действием половых гормонов: тестостерона, эстрадиола и прогестерона [8]. Пока отсутствуют данные о влиянии эстрогенов на активность других ферментов пути метаболизма ганглиозидов. Будучи ферментом промежуточного обмена, G_{D3} -синтаза может участвовать в регуляции и обмене остальных ганглиозидов. Недостаточность эстрогенов может влиять на активность G_{D3} -синтазы, и изменение активности данного фермента, вероятно, отражается на обмене и других ганглиозидов.

Выводы

1. Выявлено изменение синтеза ганглиозидов в различных органах крыс при недостаточности эстрогенов. Наблюдалось снижение включения меченых предшественников синтеза в отдельные фракции ганглиозидов сердца, скелетных мышц, жировой ткани и поджелудочной железы.

2. Полученные данные указывают на возможность участия эстрогенов в регуляции обмена ганглиозидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириенблат Л. Д. Практикум по эндокринологии. — М., 1969.
2. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований. — Л., 1982.
3. Cschwendt M., Hantel R., Ratajczack T. // Biochim. biophys. Acta. — 1983. — Vol. 780, N 2. — P. 238—245.
4. Donohue T. M., Barker K. L. // Ibid. — Vol. 739, N 2. — P. 148—157.
5. Folch J., Lees K. J. // J. Endocrinol. — 1974. — Vol. 62. — P. 251.
6. Hakomori S. I. // J. Neurochem. — 1989. — Vol. 52, Suppl. — P. 54.
7. Jacobelli S., Marchetti P., Bartaccioni E. // Mol. Cell. Endocrinol. — 1981. — Vol. 23, N 3. — P. 321—331.
8. Mesaric M., Decker K. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1990. — Vol. 171, N 3. — P. 1188—1191.
9. Probst W., Rahmann H. // NATO ASI Series. Vol. 7. Gangliosides and Modulation of Neuronal Functions / Ed. H. Rahmann. — Berlin, 1987. — P. 139—154.
10. Viscosil P., Gregorio P., Gorio A. // Pflüger's Arch. — 1985. — Bd 43, N 1. — S. 1—6.

Поступила 10.12.96