

ИСМАИЛОВ С.И., ХАЛИМОВА З.Ю., ХОЛОВА Д.Ш.

Специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии Республики Узбекистан, г. Ташкент, Узбекистан

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ КАБЕРГОЛИНА НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА В КРОВИ БОЛЬНЫХ НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА

Резюме. В крови, полученной от 90 больных неактивной аденомой гипофиза, установлено высокое содержание маркеров апоптоза — p53, Bcl-2 и ФНО- α . Каберголин, назначаемый в больших дозах, эффективнее и раньше восстанавливал маркеры апоптоза в крови больных, чем тот же препарат, назначенный в малой дозе.

Ключевые слова: неактивная аденома гипофиза, каберголин, свободнорадикальное окисление, маркеры апоптоза.

В настоящее время в современной нейроэндокринологии ведется широкая дискуссия о влиянии малых и больших доз каберголина на клиническое течение и рост аденомы гипофиза у больных неактивной аденомой гипофиза (НАГ) [10, 14]. Рекомендации по дозированию препарата различаются в зависимости от показаний к применению. Основным критерием показания больших доз каберголина является гиперпролактинемия или неактивная макроаденома гипофиза [11]. Другие исследователи считают, что оценивать дозу назначения каберголина больным с неактивной макро- и микроаденомой гипофиза надо наряду с изучением показателей гормонального статуса гипофиза и связанными с ними дисметаболическими расстройствами на системном и молекулярно-клеточном уровне [12, 13]. Это обусловлено тем, что среди больных с неактивной макро- и микроаденомой гипофиза только у 10–15 % встречается гиперпролактинемия, и то в 5–10 % случаев уровень гормона находится в пределах высоких границ нормы [15]. Важность проблемы заключается еще и в том, что отсутствие в крови надежных биохимических маркеров опухоли не позволяет достаточно оценивать не только тактику выбора дозы каберголина, но и динамику течения заболевания, эффективность проводимого лечения [10, 11]. В последние годы при развитии опухолевого процесса обращают внимание на механизмы повреждения и адаптации клеточных систем. В центре внимания исследователей находятся ключевые механизмы регуляции апоптоза, что в большей степени связано с интенсификацией процессов свободнорадикального окисления, дисбалансом в антиоксидантной системе, накоплением активированных форм кислорода (АФК) [8]. С экспрессией АФК связаны окислительная модификация белковых и липидных молекул, повреждения ДНК, снижение чувствительности рецепторных систем, нарушение фун-

кции и структуры мембран [7, 9]. Установлено, что АФК являются внутриклеточными мессенджерами, участвующими в регуляции различных клеточных процессов, в частности апоптоза [20]. АФК стимулируют белки-мишени, связанные с функционированием факторов транскрипции и регуляцией программированной клеточной пролиферации, инициируют активность соединений, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), белки p53 и Bcl-2 [19, 20]. Вместе с тем в литературе практически отсутствуют сведения о состоянии окислительного стресса во взаимосвязи с факторами апоптоза у больных НАГ при действии различных доз каберголина, что обуславливает целесообразность проведения исследований в данном направлении.

Цель исследования: оценить состояние свободнорадикальных процессов, содержание маркеров апоптоза в крови больных с неактивной микро- и макроаденомой гипофиза при терапии их различными дозами каберголина.

Материалы и методы

В обследование включены 90 больных с НАГ (мужчин — 38, женщин — 52), в том числе 32 (35,5 %) — с микроаденомой (размер опухоли $0,76 \pm 0,04$ см) и 58 (64,5 %) — с макроаденомой (размер опухоли $1,43 \pm 0,06$ см), 28 из которых были направлены на оперативное лечение. Диагноз НАГ верифицировали на основании данных тщательно собранного анамнеза, изучения динамики клинического течения заболевания, результатов магнитно-резонансной томографии, а также данных анализа содержания гормонов гипофиза в крови, в том числе фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, пролактина (ПРЛ), тиреотропного, адренкортикотропного, соматотропного, определяемых трехфазным иммуноферментным методом (на приборе

ИФА-858, Китай). Одновременно с помощью ИФА-исследований в сыворотке крови определяли растворимые в крови маркеры апоптоза — ФНО- α , проапоптотический белок p53 и антиапоптотический белок Bcl-2, используя стандартные тест-системы фирмы Bender Med Systems (Австрия). Процесс образования в крови АФК оценивали по содержанию в плазме крови тиобарбитуровой кислоты (ТБК) [2], активность антиокислительной системы (АОС) — по скорости ферментативных (супероксиддисмутазы (СОД) [4] и каталазы (КТ) [3]) реакций. Одновременно проводили расчет соотношения интенсивности процесса инициации перекисного окисления липидов (ПОЛ) по уровню ТБК-активных продуктов.

Больные были в возрасте от 35 до 60 лет (средний возраст $46,30 \pm 4,09$ года), длительность заболевания с момента установления окончательного диагноза — $3,90 \pm 0,55$ года с интраселлярным ростом НАГ, без сопутствующей патологии (сахарный диабет 1-го и 2-го типа, гипо- и гипертиреоз, беременность, выраженные нарушения других эндокринных желез (первичные), сердечно-сосудистая, почечная патологии, заболевания органов ЖКТ, нарушения ЦНС, выраженный климакс).

Больные с микро- и макроаденомой гипофиза методом случайной выборки были разделены на 2 группы. Первую группу составили 17 пациентов с микроаденомой и 15 — с макроаденомой, которым в курсе лечения назначали каберголин в малых дозах по 0,4–0,6 мг/нед. Вторую группу составили 15 пациентов с микроаденомой и 15 — с макроаденомой, которым в курсе лечения назначали большие дозы каберголина — от 1,0 до 3,0 мг/нед. Обеим группам больным, согласно рекомендациям [16], в первые 2 недели от начала терапии каберголин назначали в дозе 0,25 мг дважды в неделю. Основанием для проведения клинических исследований различных доз каберголина послужили данные многочисленной литературы [17, 18], указывающие, что назначение как малых (0,15; 0,25; 0,4 и 0,6 мг/нед), так и больших (от 1,0 до 3,0–4,5 мг/нед) доз препарата у больных с макро- и микроаденомой в течение 12–18 месяцев в одинаковой степени снижает уровень ПРЛ в крови, уменьшает размеры пролактином. Указанные дозы хорошо переносятся больными, существенных токсических и побочных эффектов не отмечено. Исследование крови проводили через 6, 12 и 18 месяцев с момента назначения каберголина больным НАГ. Контролем для исследования крови служили данные, полученные у 28 больных НАГ, подвергнутых трансфеноидальной аденомэктомии (12 мужчин и 16 женщин), сопоставимого возраста ($43,80 \pm 3,91$ года). У всех больных получено информированное согласие на проведение клинических исследований. Полученные данные подвергали статистической обработке. Проверку гипотезы достоверности выборок осуществляли с помощью критерия Манна — Уитни и t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициента корреляции (r) Пирсона и установлением значимости различий по t-критерию. Статистический анализ полученных результатов (в виде $M \pm m$) проводили с использованием прикладной компьютерной программы Biostat.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что в плазме крови у больных с неактивной микро- и макроаденомой гипофиза по сравнению с данными в контроле отмечается статистически значимо высокий уровень ТБК-активных продуктов малонового диальдегида (МДА), по которому оценивают интенсивность процессов перекисного окисления липидов, накопления АФК. В динамике лечения как малыми, так и большими дозами каберголина у больных с микро- и макроаденомами уровень МДА в плазме крови прогрессивно снижался с увеличением длительности терапии. Однако по сравнению с данными до лечения у больных с микро- и макроаденомой, леченных малыми и большими дозами каберголина, статистически значимое снижение уровня МДА в плазме крови выявлено лишь через 18 месяцев (табл. 1). Важно подчеркнуть, что уровень МДА в плазме крови у больных с неактивной микро- и макроаденомой гипофиза снижался независимо от дозы принимаемого каберголина во все исследуемые сроки терапии. Можно полагать, что высокая интенсивность свободнорадикального окисления до проводимого лечения была одной из причин статистически значимого повышения активности ферментов АОС — СОД и КТ как адекватная ответная компенсаторно-приспособительная реакция тканей. Длительная, в течение 6, 12 и 18 месяцев, терапия большими и малыми дозами каберголина не привела к ощутимым изменениям активности АОС — СОД и КТ в плазме крови у больных с неактивной микро- и макроаденомой гипофиза. Это свидетельствует о том, что клинический фармакотерапевтический эффект каберголина не связан с действием его на ферменты АОС. Чтобы проверить данную гипотезу, нами проведен расчет отношения ПОЛ/АОС по формуле: $\text{МДА/СОД} + \text{МДА/КТ}$. Данная формула позволяет объективно оценить, за счет какой системы поддерживается интенсивность свободнорадикальных процессов. До лечения показатель ПОЛ/АОС был выше у больных с неактивной микроаденомой гипофиза по сравнению с данными в контроле в среднем на 9,1 % ($p < 0,05$), а у больных с макроаденомой — на 43,1 % ($p < 0,001$), то есть статистически значимо выше, чем у больных с микроаденомой, на 34,0 % ($p < 0,01$). Из данных следует, что важным фактором высокой интенсивности ПОЛ является недостаточная активность ферментов АОС — СОД и КТ. У больных с неактивной микроаденомой гипофиза назначение как малых, так и больших доз каберголина способствовало снижению коэффициента ПОЛ/АОС уже после 6 месяцев терапии, последний продолжал динамично снижаться вплоть до 18 месяцев лечения. Та же тенденция сохранялась и при исследовании показателя ПОЛ/АОС у больных с макроаденомой. Более ощутимое снижение этого коэффициента выявлено через 18 месяцев терапии каберголином по сравнению с исходными данными. У больных с микроаденомой уже после 6 месяцев терапии малыми и большими дозами каберголина показатель ПОЛ/АОС приблизился к аналогичным данным в контроле, а у больных с макроаденомой — даже

после 18 месяцев терапии превышал данные в контроле на 26,7 % ($p < 0,01$) и 22,2 % ($p < 0,05$).

Следовательно, у больных НАГ наблюдается некомпенсированная ферментами АОС (СОД и КТ) интенсификация процессов ПОЛ, накопление АФК. Большие и малые дозы каберголина в одинаковой степени снижают интенсивность ПОЛ, тем самым уменьшая напряжение активности ферментов АОС у больных с неактивной микроаденомой гипофиза и в незначительной степени — у больных с макроаденомой. Высокий уровень АФК у больных с неактивной микро- и макроаденомой гипофиза может служить важной причиной усиления пролиферативных процессов, активации проапоптотических процессов. С этой целью нами проведены исследования по изучению в плазме крови больных с неактивной микро- и макроаденомой гипофиза маркеров апоптоза p53, Vcl-2 и ФНО- α . Анализ полученных результатов показал, что до лечения уровень p53, Vcl-2 и ФНО- α существенно превышал данные в контроле: у больных с микроаденомой — соответственно на 25,4 % ($p < 0,01$), 26,0 % ($p < 0,01$) и 38,7 % ($p < 0,001$), а у больных с макроаденомой — на 43,1 % ($p < 0,001$), 47,7 % ($p < 0,001$) и 59,5 % ($p < 0,001$) (табл. 2). Важно подчеркнуть, что у больных с микро- и макроаденомой выявлена четкая корреляционная зависимость между высокими показателями МДА в плазме крови и экспрессией показателей:

p53 — $r = 0,86-0,93$ % ($p < 0,001$); Vcl-2 — $r = 0,79-0,86$ % ($p < 0,01$ и $p < 0,001$); ФНО- α — $r = 0,91-0,95$ % ($p < 0,001$).

Следовательно, можно полагать, что высокое содержание маркеров апоптоза обусловлено интенсификацией ПОЛ, наличием экспрессии АФК. Вместе с тем следует отметить, что нами не выявлена корреляция между показателями СОД и КТ и маркерами апоптоза p53, Vcl-2 и ФНО- α , что еще в большей степени подтверждает важность высоких концентраций МДА в индукции факторов апоптоза. При назначении малых и больших доз каберголина прослеживается динамика снижения исследуемых показателей апоптоза у больных с неактивной микро- и макроаденомой гипофиза, но в большей степени — при назначении больших доз каберголина. У больных с неактивной микро- и макроаденомой гипофиза при назначении больших доз каберголина к концу 18-го месяца терапии все исследуемые показатели апоптоза были в пределах контрольных значений, равно как и при назначении малых доз препарата у больных с микроаденомой, тогда как у больных с макроаденомой — все еще превышали контрольные данные на 18,5 % ($p < 0,05$), 14,9 % ($p < 0,05$) и 22,5 % ($p < 0,01$) при исследовании показателей p53, Vcl-2 и ФНО- α соответственно. Назначение больших доз каберголина имело преимущество лишь у больных с ма-

Таблица 1. Динамика показателей ПОЛ/АОС в плазме крови у больных с неактивной микро- и макроаденомой гипофиза после различных сроков лечения малыми (в числителе) и большими (в знаменателе) дозами каберголина, $M \pm t$

Группы и сроки лечения	МДА, ед.опт.пл./л	СОД, усл.ед./мл	КТ, мкат/л	ПОЛ/АОС
Микроаденома, n = 65				
До лечения	$3,07 \pm 0,15^a$	$2,74 \pm 0,11^a$	$21,84 \pm 1,18^a$	$1,26 \pm 0,04^a$
	$3,11 \pm 0,16^a$	$2,73 \pm 0,10^a$	$21,90 \pm 1,22^a$	$1,27 \pm 0,05^a$
6 мес.	$2,94 \pm 0,14^a$	$2,70 \pm 0,13^a$	$21,05 \pm 1,07^a$	$1,23 \pm 0,06$
	$2,89 \pm 0,15^a$	$2,60 \pm 0,11^a$	$21,06 \pm 0,99^a$	$1,25 \pm 0,07$
12 мес.	$2,77 \pm 0,15^a$	$2,51 \pm 0,12^a$	$19,61 \pm 1,12^a$	$1,24 \pm 0,07$
	$2,72 \pm 0,13^a$	$2,53 \pm 0,10^a$	$19,10 \pm 1,07^a$	$1,22 \pm 0,07$
18 мес.	$2,60 \pm 0,13^{a,б}$	$2,48 \pm 0,07^a$	$19,32 \pm 0,95^a$	$1,17 \pm 0,06$
	$2,56 \pm 0,08^{a,б}$	$2,50 \pm 0,08^a$	$19,04 \pm 0,93^a$	$1,20 \pm 0,05$
Макроаденома, n = 62				
До лечения	$3,71 \pm 0,18^{a,в}$	$2,55 \pm 0,13$	$20,19 \pm 1,14^a$	$1,66 \pm 0,09^{a,в}$
	$3,70 \pm 0,17^{a,в}$	$2,54 \pm 0,14$	$20,21 \pm 1,16^a$	$1,66 \pm 0,08^{a,в}$
6 мес.	$3,55 \pm 0,18^a$	$2,54 \pm 0,10$	$20,18 \pm 1,13^a$	$1,57 \pm 0,07^a$
	$3,45 \pm 0,16^a$	$2,43 \pm 0,09$	$19,88 \pm 1,14^a$	$1,59 \pm 0,08^a$
12 мес.	$3,41 \pm 0,17^a$	$2,47 \pm 0,09$	$20,15 \pm 1,18^a$	$1,54 \pm 0,06^a$
	$3,34 \pm 0,15^a$	$2,56 \pm 0,10$	$20,10 \pm 1,20^a$	$1,47 \pm 0,05^{a,б}$
18 мес.	$3,18 \pm 0,15^{a,б}$	$2,43 \pm 0,08$	$20,02 \pm 1,10^a$	$1,47 \pm 0,04^{a,б}$
	$3,10 \pm 0,11^{a,б}$	$2,45 \pm 0,07$	$20,09 \pm 1,13^a$	$1,42 \pm 0,04^{a,б}$
Контроль	$2,31 \pm 0,09$	$2,26 \pm 0,10$	$16,10 \pm 1,21$	$1,16 \pm 0,05$

Примечания: ^a — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ^б — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными (до лечения); ^в — $p < 0,05$ по сравнению с микроаденомой до лечения.

кроадемой по сравнению с малыми дозами при их влиянии на снижение в плазме крови концентраций ФНО- α через 12 и 18 месяцев лечения, а в остальных случаях при изучении показателей проапоптического белка p53 и антиапоптического белка Bcl-2 преимуществ мы не выявили. Несмотря на существенное снижение показателей апоптоза в плазме крови у больных НАГ с микро- и макроадемомами, даже через 18 месяцев терапии большими и малыми дозами каберголина сохраняется четкая корреляция их с параметрами МДА в пределах 0,83–0,95 % ($p < 0,001$).

Таким образом, проведенный анализ полученных результатов показал, что среди причин формирования НАГ важное место занимает повышение уровня АФК в крови, обусловленное недостаточно компенсированной активностью ферментов АОС. Экспрессия АФК может служить важным фактором инициации проапоптических процессов, о чем свидетельствуют данные высокой корреляции между показателями МДА и параметрами p53, Bcl-2 и ФНО- α до и после проведенной терапии больных с неактивной микро- и макроадемой гипофиза. Назначенные в курсе терапии в течение 6, 12 и 18 месяцев малые и большие дозы каберголина по фармакотерапевтическому эффекту оказались практически равноценными, направленными на восстановление нарушенного баланса ПОЛ/АОС, улучшение показателей,

характеризующих процессы апоптоза в крови больных с неактивной микро- и макроадемой гипофиза. Обращают на себя внимание данные о том, что экспрессия АФК за счет, по-видимому, процессов адаптации и компенсации в тканях увеличивает одновременно активность ферментов АОС, а экспрессия проапоптического белка p53 и ФНО- α компенсируется экспрессией антиапоптического белка Bcl-2. Все эти процессы компенсации усиливаются при назначении каберголина и не зависят от дозы — в большей степени они обусловлены длительностью лечения.

Выводы

1. У больных НАГ, в большей степени — с макроадемой, отмечается статистически значимый высокий уровень МДА на фоне повышенной активности ферментов АОС — СОД и КТ. Повышенный уровень интегрального коэффициента ПОЛ/АОС свидетельствует о низкой потенциальной активности ферментов АОС, их компенсаторной возможности сдерживать рост содержания АФК в крови.
2. У больных НАГ, в большей степени — с макроадемой, чем с микроадемой, в плазме крови выявлена экспрессия маркеров апоптоза — p53, Bcl-2 и ФНО- α .
3. Выявлена четкая корреляционная связь (r) между параметрами высокого содержания МДА и показате-

Таблица 2. Динамика показателей апоптоза в плазме крови у больных с неактивной микро- и макроадемой гипофиза после различных сроков лечения малыми (в числителе) и большими (в знаменателе) дозами каберголина, $M \pm m$

Группы и сроки лечения	p53, пкг/л	Bcl-2, пкг/л	ФНО- α , пкг/мл
Микроадемома, n = 65			
До лечения, n = 34	0,81 \pm 0,04 ^a	5,17 \pm 0,28 ^a	42,20 \pm 2,16 ^a
n = 31	0,82 \pm 0,05 ^a	6,18 \pm 0,26 ^a	42,71 \pm 2,07 ^a
6 мес.	0,77 \pm 0,03 ^a	5,92 \pm 0,25 ^a	41,32 \pm 2,23 ^a
	0,72 \pm 0,04 ^b	5,59 \pm 0,22 ^{a, б}	40,83 \pm 2,14 ^a
12 мес.	0,70 \pm 0,04 ^b	5,51 \pm 0,23 ^{a, б}	38,10 \pm 2,06 ^{a, б}
	0,69 \pm 0,03 ^b	4,93 \pm 0,21 ^b	37,25 \pm 2,22 ^{a, б}
18 мес.	0,69 \pm 0,05 ^b	4,96 \pm 0,21 ^b	36,40 \pm 2,11 ^{a, б}
	0,68 \pm 0,03 ^b	4,84 \pm 0,33 ^b	32,11 \pm 1,85 ^b
Макроадемома, n = 62			
До лечения, n = 31	0,92 \pm 0,06 ^{a, б}	7,23 \pm 0,29 ^{a, б}	48,50 \pm 2,23 ^{a, б}
n = 31	0,94 \pm 0,05 ^{a, б}	7,24 \pm 0,28 ^{a, б}	49,13 \pm 2,26 ^{a, б}
6 мес.	0,90 \pm 0,05 ^{a, б}	6,61 \pm 0,24 ^{a, б}	46,71 \pm 2,19 ^{a, б}
	0,91 \pm 0,06 ^{a, б}	6,25 \pm 0,23 ^{a, б, в}	44,24 \pm 1,98 ^{a, б}
12 мес.	0,87 \pm 0,05 ^{a, б}	6,10 \pm 0,22 ^{a, б, в}	41,62 \pm 2,13 ^{a, б}
	0,80 \pm 0,04 ^{a, б, в}	5,81 \pm 0,26 ^{a, б, в}	35,60 \pm 2,10 ^{a, б, г}
18 мес.	0,77 \pm 0,04 ^{a, б, в}	5,63 \pm 0,24 ^{a, б, в}	37,49 \pm 1,98 ^{a, б}
	0,67 \pm 0,05 ^{b, в}	5,20 \pm 0,28 ^b	31,82 \pm 2,25 ^{b, г}
Контроль, n = 20	0,65 \pm 0,04	4,90 \pm 0,22	30,60 \pm 2,03

Примечания: ^a — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ^b — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; ^в — $p < 0,05$ по сравнению с микроадемой при соответствующем сроке наблюдения; ^г — $p < 0,05$ по сравнению с малой дозой каберголина.

лями апоптоза — p53, Bcl-2 и ФНО- α , которая сохраняется после 18 месяцев терапии большими и малыми дозами каберголина у больных с неактивной микро- и макроаденомой гипофиза.

4. Фармакотерапевтическое действие каберголина проявляется статистически значимым снижением в крови МДА на фоне отсутствия его влияния на активность ферментов АОС — СОД и КТ, уменьшением уровня маркеров апоптоза p53, Bcl-2 и ФНО- α . Влияние каберголина на эти процессы не зависит от дозы — в большей степени оно обусловлено длительностью приема препарата.

Список литературы

1. Андреева Л.И., Кожемякин А.А., Кликун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов вместе с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. — 1988. — № 11. — С. 41-43.
2. Астафьева Л.И., Марова Е.И., Кадашев Б.А., Коршунов А.Г. Сравнительное исследование пролактином и гормонально-неактивных аденом гипофиза с умеренной гиперпролактинемией // Эндокринология. — 2006. — № 3. — С. 30-33.
3. Белишук Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Архив пат. — 2001. — № 1. — С. 51-60.
4. Величковский С.И. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестник РАМН. — 2001. — № 6. — С. 45-52.
5. Дубинина Е.Е., Сальникова В.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // Лаб. дело. — 1983. — № 10. — С. 30-33.
6. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. АКМ — главное оружие фагоцитов в борьбе с микроорганизмами // Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и болезни человека. — Смоленск, 2005. — С. 32-35.
7. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение. — Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2007. — 368 с.
8. Коновалов А.Н., Кадашев Б.А., Коршунов А.Г. Опухоль центральной нервной системы // Болезни нервной системы / Под ред. Е.Е. Яхно. — М.: Медицина, 2005. — Т. 1. — С. 669-683.

9. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16-19.

10. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. Пособие для врачей. — М., 2001. — 78 с.

11. Лю Б.Н. Кислородно-перекисная концепция апоптоза и возможные варианты его механизма // Пат. физиол. и эксп. терапия. — 2004. — № 2. — С. 2-10.

12. Мельниченко Г.А., Романцева Т.И. Гиперпролактинемическое состояние: клиника, диагностика, лечение // Врач. — 1999. — № 1. — С. 10-14.

13. Марова Е.И. Нейроэндокринология. — Ярославль, 1999. — 506 с.

14. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Роль свободнорадикальных процессов в адаптации организма к изменению уровня кислорода // Клин. лаб. диагностика. — 2007. — № 7. — С. 7-18.

15. Arafah B.M., Nasrallah M.P. Pituitary tumors: pathophysiology clinical manifestations and management // Endocr. Relat. Cancer. — 2001. — № 4. — P. 287-305.

16. Webster Y., Piscitelli G., Polli A. et al. Dose-dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinaemia: a placebo controlled, double blind multicentre study // Clin. Endocrinol. — 1992. — Vol. 37. — P. 534-541.

17. Calao A., Disarno A., Sarnacchiaro F. et al. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment // Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 876-880.

18. Delgrange E., Donckier J. Prolactinomas apparently resistant to quinagolide respond to cabergoline therapy // Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 2755-2756.

19. Yan N., Shi Y. Mechanisms of apoptosis through structural biology // Ann. Rev. Cell Dev. Biol. — 2005. — Vol. 21. — P. 35-56.

20. Chung E.X., Kim S.Y., Max Y. Regulation of cytokine production during phagocytosis of apoptotic cell // Cell. res. — 2006. — Vol. 16. — P. 154-161.

Получено 29.05.12 □

Ismailov S.I., Khalimova Z.Yu., Kholova D.Sh.
Спеціалізований науково-практичний медичний центр
ендокринології Республіки Узбекистан,
м. Ташкент, Узбекистан

ВПЛИВ РІЗНИХ ДОЗ КАБЕРГОЛІНУ НА ПРОЦЕСИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ Й УМІСТ МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ В КРОВІ ХВОРИХ НА НЕАКТИВНУ АДЕНОМУ ГІПОФІЗА

Резюме. У крові, отриманій від 90 хворих на неактивну аденому гіпофіза, встановлено високий уміст маркерів апоптозу — p53, Bcl-2 і ФНП- α . Каберголін, що призначається у великих дозах, ефективніше й раніше відновлював маркери апоптозу в крові хворих, ніж той самий препарат, призначений у малій дозі.

Ключові слова: неактивна аденома гіпофіза, каберголін, вільнорадикальне окислення, маркери апоптозу.

Ismailov S.I., Khalimova Z.Yu., Kholova D.Sh.
Specialized Scientific and Practical Medical Centre
of Endocrinology of Republic of Uzbekistan, Tashkent,
Uzbekistan

IMPACT OF VARIOUS DOSES OF CABERGOLINE ON PROCESSES OF FREE RADICAL OXIDATION AND APOPTOSIS MARKERS LEVEL IN BLOOD OF PATIENTS WITH INACTIVE PITUITARY ADENOMAS

Summary. In the blood taken from 90 patients with inactive pituitary adenoma the high level of apoptosis markers p53, Bcl-2 and TNF- α is found. Cabergoline administered in high doses restored apoptosis markers in blood of patients more effectively and earlier than that administered in a small dose.

Key words: inactive pituitary adenoma, cabergoline, free radical oxidation, apoptosis markers.