

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича

Архив журнала

## **Вопросы медицинской химии**

*ISSN 0042-8809*

1986

**Внимание!** Распознавание текста проведено в автоматическом режиме для облегчения работы поисковых систем. Будьте внимательны при копировании, возможны ошибки и неточности. Используйте сканированный графический вариант.

Archive of journal

## **Voprosy meditsinskoi khimii**

*ISSN 0042-8809*

1986

**Attention!** OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible. Use scanned picture as standard.

<http://pbmc.ibmc.msk.ru>

ТОМ XXXII

ВЫПУСК 2

МАРТ—АПРЕЛЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

# ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ



МОСКВА · МЕДИЦИНА · 1986

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. И. МАЗУРОВ (зам. главного редактора), Т. Т. БЕРЕЗОВ, Е. Н. ГЕРАСИМОВА,  
В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, А. Н. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН, Л. А. ЛОК-  
ШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ, Е. Л. РО-  
ЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ (ответственный секретарь), В. А. САКС, С. Е. СЕ-  
ВЕРИН, В. Б. СПИРИЧЕВ

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

БАЕВ А. А. (Москва)  
БЕЛИЦЕР В. А. (Киев)  
БЫЧКОВ С. М. (Москва)  
КОНСТАНТИНОВ А. А. (Хабаровск)  
КУДРЯШОВ Б. А. (Москва)  
ЛЯХОВИЧ В. В. (Новосибирск)  
ПАСХИНА Т. С. (Москва)

ТРОИЦКИЙ Г. В. (Симферополь)  
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)  
ТЯХЕПЫЛЬД Л. Я. (Тарту)  
УТЕВСКИЙ А. М. (Харьков)  
ШАПОТ В. С. (Москва)  
ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)  
ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)



Адрес редакции журнала:

Москва, Солянка, 14

АМН СССР

Тел. 297-16-44

Зав. редакцией Л. А. Фирсова

*А. А. Дельвиц*

## ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (ОБЗОР)

НИИ медицинской энзимологии АМН СССР, Москва

Основными компонентами соединительной ткани, на долю которой приходится около 80 % всего органического вещества тела человека, являются коллагеновые и эластиновые волокна, протеогликановые комплексы, структурные гликопротеины и клеточные элементы. Молекулярный состав структурных компонентов соединительной ткани кожи, костей, хрящей, базальных мембран органов и окологклеточного пространства строго регламентирован и специфичен. Количественные или качественные изменения молекулярного состава межклеточного матрикса, обусловленные наследственными или иными причинами, проявляются в изменениях структуры и функции пораженной ткани.

Изучение биохимических дефектов при наследственной патологии соединительной ткани способствует разработке и совершенствованию методов диагностики (в том числе пренатальной), корректного медико-генетического консультирования и рациональной терапии этих заболеваний. Одновременно эти исследования вносят вклад в понимание закономерностей формирования и функционирования соединительной ткани в норме; выяснению молекулярного механизма патогенеза многих других болезней (сахарного диабета, системного склероза, атеросклероза, идиопатического фиброза печени и легких, коллагенозов и др.). Одновременно они позволяют приблизиться к решению таких общебиологических проблем, как молекулярные механизмы дифференцировки, морфогенез органов и тканей, метастазирование злокачественных опухолей.

Тактика поиска первичного биохимического дефекта обычно строится в зависимости от клинических и генеалогических данных и в конечном счете оп-

ределяется имеющимися возможностями, знаниями и интуицией исследователя. По типу наследования можно в первом приближении судить об уровне появления дефекта в молекуле коллагена; по доминантному типу обычно наследуются мутации в структурной части коллагеновых генов, тогда как по рецессивному или X-сцепленному — болезни, связанные с нарушением активности ферментов метаболизма коллагена. Поэтому выяснение конкретной структурной аномалии в коллагене или других компонентах соединительной ткани является центральным и наиболее трудоемким звеном всего исследования. Результаты этих исследований позволяют локализовать причину дефекта либо на уровне мутации в структурной части белкового компонента соединительной ткани, либо на уровне ферментных систем его посттрансляционного процессирования, или на уровне изменения фенотипической экспрессии клеток, ответственных за синтез основных компонентов соединительной ткани. Успешное решение этой задачи требует совместных усилий морфологов, цитогенетиков и биохимиков.

Выяснение биохимических дефектов, лежащих в основе наследственных болезней соединительной ткани, началось с работы Пиннелл и соавт. [56]. В работе были представлены результаты биохимического исследования двух сестер с синдромом Элерса — Данлоса VI типа. В коллагене кожи этих больных практически не содержалось остатков оксипролина (5 % от нормы). Авторы локализовали биохимический дефект на уровне фермента процессирования коллагена — лизилгидроксилазы. За прошедшие годы особенно большие успехи были достигнуты в изучении биохимических дефектов при различных клинических формах несовершенного

остеогенеза, синдрома Элерса — Данлоса, синдрома дряблой кожи, буллезного эпидермолиза, синдрома Марфана и синдрома Менкеса [37, 39, 63, 66].

Имеющиеся в настоящее время данные позволяют считать, что в основе конкретной клинической формы наследственной болезни соединительной ткани может лежать множество молекулярных дефектов, т. е. различные молекулярные дефекты могут проявляться одинаковыми клиническими симптомами. Однако оказалось справедливым и другое утверждение, в соответствии с которым сходные молекулярные дефекты могут проявляться различными симптомами.

Причина гетерогенности биохимических дефектов при одной и той же клинической форме наследственной патологии становится понятной, если проследить все этапы экспрессии коллагеновых генов. При этом следует учитывать, что в тканях человека идентифицировано 6 типов коллагена,  $\alpha$ -цепи которых кодируются по меньшей мере 11 неаллельными генами [15, 29, 75]. Коллагеновый ген, состоящий приблизительно из 40 000 пар нуклеотидов, включает около 50 интронов — вставочных некодирующих последовательностей размером от 200 до 2000 пар нуклеотидов. Синтезированный в ядре первичный транскрипт коллагенового гена, помимо обычного полиаденилирования 3'-конца и «экспирования» 5'-конца, подвергается приблизительно 150 актам разрезания и сшивки или «сплайсинга», в результате которых образуется проколлагеновая мРНК размером около 6000 нуклеотидов. Большое число вставочных последовательностей в первичном транскрипте коллагеновых генов, который в 8 раз больше проколлагеновой мРНК, увеличивает риск появления ошибки в процессе «сплайсинга» [62]. Таким образом, причиной изменения первичной структуры коллагена могут быть как мутации в структурной части гена, так и ошибки в «сплайсинге» первичного транскрипта. Различать эти две возможности можно только с помощью ДНК зондов, содержащих коллагеновые гены, и кДНК проколагеновых мРНК. Учитывая большие размеры коллагеновых генов, их множественность, а также сложность посттрансляционного созревания первичного транскрипта, можно предположить, что су-

ществуют многие тысячи различных мутаций в коллагеновых генах.

Мутации в структурной или регуляторной части коллагеновых генов, ведущие к нарушению первичной структуры и скорости синтеза коллагеновых пептидов, являются первичными причинами нарушения структуры коллагеновых фибрилл. Первичные причины нарушения структуры и синтеза коллагена включают все мыслимые дефекты на этапах реализации генетической информации: ген — транскрипция — трансляция: точковые мутации и делеции гена, снижение или блок транскрипции гена (регуляторная мутация), дефекты в процессинге первичного транскрипта, сдвиг рамки при трансляции мРНК, преждевременная терминация транскрипции.

Синтезированный на мембраносвязанных полирибосомах предшественник проколлагеновой цепи подвергается в цистернах эндоплазматического ретикулула и в аппарате Гольджи посттрансляционным модификациям под воздействием 8 ферментов, которые в общей сложности осуществляют более 120 реакций на одной молекуле (схема 1). Эти реакции включают в себя удаление «сигнальной» последовательности препроколлагеновой цепи под действием специфической протеазы, гидроксилирование остатков пролина и лизина под действием трех 2-кетоглютаратзависимых гидроксилаз, требующих для проявления своей активности аскорбиновой кислоты,  $O_2$  и ионов  $Fe^{2+}$ , и гликозилирование остатков оксилизина в спиральном домене и аспарагина в концевых пропептидах под действием четырех различных гликозилтрансфераз. Причем на гидроксильную группу оксилизина переносятся последовательно остатки галактозы и глюкозы, а на амидную группу аспарагина в N- и C-концевых пропептидах — N-ацетилглюкозамин и манноза [15, 37, 63].

Секретированные во внеклеточное пространство проколлагеновые молекулы после удаления N- и C-концевых пропептидов под действием специфических карбокси- и аминопептидаз превращаются в молекулы тропоколлагена. Самопроизвольная упорядоченная упаковка молекул тропоколлагена в коллагеновые фибриллы происходит только после окисления остатков лизина под действием пиридоксальзависим-



Первичные причины нарушения метаболизма коллагена

Биохимический дефект	Структурные нарушения	Клиническая форма	Источник
Внутренняя делеция гена про- $\alpha_1$ (I)	Снижение синтеза коллагена типа I, гиперпроцессирование, снижение термостабильности, повышение чувствительности к протеазам	НО, летальная форма СЭД типа II (в гетерозиготном состоянии)	[21, 73, 82] [58]
Внутренняя делеция гена про- $\alpha_2$ (I)	Снижение синтеза коллагена типа I	НО, летальная форма	[18, 81]
Замена цистеина на глицин в про- $\alpha_1$ (I)	Гиперпроцессирование, подавление секреции измененных молекул, уменьшение диаметра коллагеновых фибрилл	То же	[18]
Синтез эмбрионального типа коллагена типа I (?)	Повышенное содержание гидроксизина	» »	[36]
Структурная мутация в спиральном домене про- $\alpha_2$ (I)	Снижение стабильности, гиперпроцессирование проколлагена типа I	НО, умеренная форма	[76, 80]
Нефункционирующий ген про- $\alpha_1$ (I)	Снижение синтеза коллагена типа I	НО, летальная форма	[80]
Замена глицина на цистеин в спиральном домене про- $\alpha_1$ (I)	Синтез димера про- $\alpha_1$ (I), связанного дисульфидной связью в районе пептида $\alpha_1$ CB6	То же » »	[5] [73]
Структурная мутация в С-концевом пропептиде про- $\alpha_2$ (I)	Нарушение включения аномальных про- $\alpha_2$ (I)-цепей в коллаген типа I, компенсаторный синтез тримера коллагена типа I	НО, мягкая форма	[22, 73]
Нефункционирующий ген для про- $\alpha_2$ (I)	Сниженный синтез коллагена типа I	НО, летальная форма	[81]
— первый аллель внутренняя делеция гена про- $\alpha_2$ (I)			
— второй аллель			
Вставка в районе CB5 пептида про- $\alpha_1$ (III)	Снижение количества коллагена типа III, повышенная его чувствительность к протеазам	СЭД типа IV	[70]
Нефункционирующий ген для про- $\alpha_1$ (III)	Отсутствие коллагена типа III	То же	[59]
Вставка 20 аминокислот в спиральном домене $\alpha_2$ (I)-цепи в районе CB5, CB3 пептидов	Уменьшение количества поперечных связей в коллагеновых фибриллах	Синдром Марфана	[20]
Структурная мутация в N-концевом пропептиде про- $\alpha_2$ (I)	Устойчивость N-концевого пропептида к протеолизу	СЭД типа VII	[69]

Примечание. НО — несовершенный остеогенез; СЭД — синдром Элерса—Данлоса; ? — характер мутации не установлен.

вичной структуре коллагена, приводящие к нарушению процесса фибрилlogenеза при этой патологии, могут быть вызваны различными мутациями в генах, кодирующих синтез проколлагеновых цепей типа I (табл. 1). Следствиями этих мутаций могут являться: замена цистеина на глицин в про- $\alpha_1$  (I)-цепи; делеции в про- $\alpha_1$  (I)-цепи; делеции в про- $\alpha_2$  (I)-цепи; структурные мутации в спиральном домене про- $\alpha_2$  (I)-

цепи; замена глицина на цистеин в спиральном домене про- $\alpha_1$  (I)-цепи. Дефектные молекулы проколлагена типа I могут подвергаться гиперпроцессированию, которое выражается в повышенном гидроксировании остатков лизина, повышенном гликозилировании оксизина [7], увеличенном содержании остатков маннозы в концевых пропептидах [51], повышенной чувствительности аномальных мо-

лекул к протеазам [7] — все это в конечном счете ведет к извращенной агрегации коллагеновых фибрилл, изменению их диаметра и формы [33]. Повышенное содержание в коллагене костей оксализина, нарушая образование поперечных сшивок, ведет к изменению механических свойств коллагеновых фибрилл, влияет на минерализацию костей [33].

При летальной и мягкой формах несовершенного остеогенеза обнаружено присутствие в костях коллагена типов III и V, которые в норме в этой ткани отсутствуют [60]. Возможно, что эти типы коллагена появляются в костной ткани в результате заживления переломов и не являются первопричиной развития болезни.

До сих пор остается не совсем понятной причина различий в тяжести проявления этой болезни в различных семьях при сходных биохимических дефектах. Обычно несовершенный остеогенез наследуется по аутосомно-доминантному типу, но встречаются случаи аутосомно-рецессивного наследования, в том числе полное отсутствие пенетрантности и наличие различных клинических форм болезни в одной и той же семье [10]. Идентификация различных внутри- и межгенных делеций у больных летальной формой несовершенного остеогенеза и больных с синдромом Элерса — Данлоса типов I и II выявила очень важную закономерность. Оказалось, что 5 больных несовершенным остеогенезом являются гомозиготными по делеции гена для про- $\alpha_1$  (I)-цепи (0,3 тыс. пар пуклеотидов), которая в гетерозиготном состоянии обуславливала симптоматику синдрома Элерса — Данлоса типа II у трех из четырех родителей этих детей [58].

Отсутствие экспрессии проколлагенового гена не является строгим доказательством полной делеции гена или регуляторной мутации, запрещающей его транскрипцию. Так, у больного умеренно-тяжелой формой несовершенного остеогенеза типа III с полным отсутствием синтеза  $\alpha_2$ (I)-цепей было выявлено присутствие не только гена для этой цепи, но и продуктов его транскрипции. Возможно, что про- $\alpha_2$  (I)-цепи в фибробластах этого больного быстро разрушаются и не включаются в нормальную тройную спираль коллагена типа I [57]. Стремительный прогресс методов белковой химии и геной ин-

женерии и использование их для изучения биохимических дефектов при различных клинических формах несовершенного остеогенеза позволяют возлагать надежды на возможность создания в недалеком будущем биохимической классификации больных и их семей до того, как будет выяснен весь ряд возможных генетических повреждений.

Синдром Элерса — Данлоса (СЭД) — это гетерогенная группа врожденных болезней соединительной ткани, которая включает в себя по крайней мере 9 клинических форм, различающихся между собой по набору симптомов, характеру наследования и биохимическим дефектам. СЭД характеризуется хрупкостью сосудов, гиперрастяжимостью кожи, гиперподвижностью суставов и другими признаками изменений соединительной ткани. Иногда СЭД сочетается с диспластическими процессами, которые выражаются, например, в воронкообразной деформации грудной клетки.

В основе различных форм СЭД лежат изменения количества или структуры коллагена, вызванные как первичными, так и вторичными причинами (см. табл. I и 2). Большинство больных СЭД типа IV, вероятно, имеют дефекты, которые ослабляют коллагеновые фибриллы в коже, костях, сухожилиях, сосудах и других органах и тканях вследствие нарушения образования поперечных связей или снижения синтеза коллагена типа III. Так, тонкая кожа и хрупкость сосудов, характерные для различных клинических форм СЭД типа IV, обычно коррелируют с дефицитом коллагена типа III. Причинами снижения или полного отсутствия продукции коллагена типа III могут быть: частичная или полная делеция гена про- $\alpha_1$  (III)-цепи [59]; структурная или регуляторная мутация про- $\alpha_1$  (III) [70]; нарушение секреции проколлагена типа III [19]. Описаны два sibsa (брат и сестра), родившиеся от кровнородственного брака, с характерными признаками СЭД типа IV. Однако фибробласты этих больных синтезировали и секретировали проколлаген типов III и I в нормальных количествах и пропорциях. Причиной этой новой формы СЭД типа IV является, очевидно, изменение метаболизма коллагена типа III, которое может вести к кли-

## Вторичные причины нарушения метаболизма коллагена

Биохимический дефект	Структурные нарушения	Клиническая форма	Источник
Низкая активность лизил-оксидазы	Нарушение образования поперечных связей между молекулами тропоколлагена	СЭД типа V	[38, 58]
Низкая активность лизил-оксидазы в коже и нарушение метаболизма меди: повышенное накопление меди в фибробластах, снижение концентрации церулоплазмينا в сыворотке, нарушение всасывания меди в кишечнике	Нарушение образования поперечных связей	Синдром Менкеса	[38]
Низкая активность лизил-гидроксилазы	Сниженное содержание гидроксилизина в коллагене, изменение диаметра фибрилл	СЭД типа VI	[32, 56]
Гиперпродукция мутантной или нормальной коллагеназы	Повышенная деградация коллагеновых фибрилл	БЭ рецессивно-дистрофическая и умеренная формы	[8, 34]
Снижение активности проколлагеновой N-протеиназы	Присутствие проколлагена в коже и сухожилиях	СЭД типа VII	[42]
Недостаток цистатионинсинтетазы	Нарушение образования поперечных связей	Гомоцистинурия	[37, 39]
Неферментативное гликозилирование $\epsilon$ -аминогрупп остатков лизина	Повышение нерастворимого коллагена	Осложнения сахарного диабета	[17, 65, 79]

Примечание. БЭ — буллезный энтермолиз.

ническим проявлениям, характерным для этой формы СЭД [72].

Следует отметить, что изучение СЭД типа IV позволяет понять причину часто встречающейся врожденной аневризмы виллизиева круга (артериальный круг большого мозга), при которой также отмечается недостаток коллагена типа III [57].

Структурная мутация в N-концевом пропептиде про- $\alpha_2$  (I)-цепи в участке, атакуемом специфической протеиназой, обуславливает накопление коллагена типа I, содержащего про- $\alpha_2$  (I)-цепи при СЭД типа VII [69].

Синдром Марфана характеризуется вовлечением в патологический процесс скелетной системы (кифосколиоз, арахнодактилия, килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки), сердечно-сосудистой системы (аневризмы аорты) и глаз (эктопия хрусталика). Для синдрома Марфана, наследуемого по аутосомно-доминантному типу, характерно уменьшение количества поперечных связей в коллагене типа I в аорте, вызванное, очевидно, структурной мутацией в про- $\alpha_2$  (I)-цепи [16, 20]. Снижение содержания в коллагене типа I оксипиридинолина — невос-

становливаемой поперечной сшивки между тремя коллагеновыми пептидами — обуславливает повышенный метаболизм коллагена, его высокую растворимость в солевых и кислых растворах и слабую механическую прочность [16].

Интересно, что структурные мутации в спиральном домене про- $\alpha_2$  (I)-цепи приводят к различным формам несовершенного остеогенеза: вставка приблизительно 60 нуклеотидов в районе, кодирующем СВ5 и СВ6 пептиды про- $\alpha_2$  (I)-цепи, лежит в основе развития синдрома Марфана, а структурная мутация в N-концевом пептиде этой же цепи вызывает развитие СЭД типа VII (см. табл. 1). Эти данные позволяют предполагать уникальную роль  $\alpha_2$  (I)-цепи в образовании специфических межмолекулярных поперечных связей при организации коллагеновых фибрилл.

*Вторичные причины.* Наряду со структурными и регуляторными мутациями в коллагеновых генах, к нарушению фибриллогенеза коллагена и морфогенеза органов и тканей ведут изменения метаболизма коллагена в клетках и во внеклеточном простран-



ве, обусловленные врожденными и приобретенными энзимопатиями. Причинами нарушения образования поперечных связей между молекулами тропоколлагена и между коллагеновыми фибриллами могут быть следующим (см. табл. 2): структурная или регуляторная мутации в гене лизилгидроксиплазы — СЭД типа VI [32, 56]; структурная или регуляторная мутации в гене лизилоксидазы — СЭД тип V, синдром дряблой кожи [38]; нарушение метаболизма меди — синдром Менкеса, синдром дряблой кожи [38]; блокирование альдегидных групп альбизина и оксальбизина гомоцистеином, концентрация которого в сыворотке повышается при наследственном дефекте цистатионинсинтетазы — гомоцистинурия [37, 39]; недостаток кофакторов 2-кетоглутаратзависимых пролилгидроксиплазы и лизилгидроксиплазы — аскорбиновой кислоты, ионов  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{O}_2$  [13, 23, 45, 49, 52, 54]; недостаток кофакторов лизилоксидазы — фосфопиридоксала, ионов меди [38, 61]; неферментативное гликозилирование аминокислот лизина и оксипролина глюкозой при диабете [17, 65, 69].

Описаны три варианта СД типа VI, которые различаются между собой по клинической картине и биохимическим дефектам. Первый вариант (тяжелая форма) характеризуется почти полным отсутствием оксипролина в коже и следовой активностью лизилгидроксиплазы второй вариант (мягкая форма) отличается низкой активностью лизилгидроксиплазы в культуре кожных фибробластов, но почти нормальным содержанием оксипролина в коже; третий вариант (глазная форма) не приводит к каким либо биохимическим отклонениям в коже и культуре фибробластов. Активность пролилгидроксиплазы и гликозилтрансфераз при этих вариантах не изменена [32]. Связь между клиническими симптомами и биохимическими дефектами при этих формах СЭД типа VI не является четкой, так как при первом и втором вариантах болезни клиника может быть очень тяжелой, несмотря на биохимические различия.

Биохимические отклонения также различаются не только у больных разных семей, но и в различных тканях одного и того же больного. Например, у больного с СЭД типа VI первого варианта сниженное количество остат-

ков оксипролина выявляется в коллагене типов I и III кожи, тогда как этот показатель лишь немного снижен в коллагене типа I костей и не изменен в коллагене типа II хрящей [32, 56]. Эти различия не могут быть следствием существования тканеспецифических ферментов, так как выделенные из различных нормальных и опухолевых тканей лизилгидроксиплазы не различаются между собой по каталитическим свойствам (значение  $K_m$  для аскорбиновой кислоты,  $\text{Fe}^{2+}$ , 2-кетоглутарата, протоколлагенов типов I, II и IV) [64]. Несоответствие между почти нормальным гидроксипролинанием лизина в коллагене кожи, костей и хрящей и сниженной активностью лизилгидроксиплазы может быть следствием различного содержания в этих тканях кофакторов фермента. В этой связи можно провести аналогию с вариантом наследственной гемолитической анемии, вызванной не столько недостатком в тканях больного глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, сколько недостатком кофактора этого фермента — НАДФ [1]. Поэтому разработка эффективных методов медикаментозного лечения наследственных болезней соединительной ткани, обусловленных изменением активности ферментов процессирования коллагена, не представляется нереальной. Выяснив, активность какого фермента у данного больного изменена, можно пытаться скорректировать ее введением соответствующих биологически и физиологически активных веществ.

Обращает на себя внимание перекрывание биохимических дефектов при различных наследственных патологиях, когда один и тот же биохимический дефект может проявляться различными симптомами. Например, сниженная активность лизилоксидазы, которая сочетается с измененным метаболизмом меди, отмечается у больных с X-сцепленными формами СЭД типов V и IX, при синдроме Менкеса (скелетные и неврологические нарушения) и при синдроме дряблой кожи (см. табл. 2). В группу наследственных болезней с нарушением метаболизмом меди относятся также болезнь Вильсона (цирроз печени, неврологические нарушения) и врожденный медный токсикоз. Недостаток меди ведет к синтезу неактивного фермента, который не может быть активирован в дальнейшем

после его секреции из клетки. При этом снижается не только активность лизилоксидазы, но и других медьзависимых ферментов — тирозиназы, дофамин- $\beta$ -гидролазы, супероксиддисмутаза, цитохром *c*-оксидазы, церулоплазмينا [38]. Первые два фермента участвуют в синтезе катехоламинов, регулирующих внутриклеточный распад проколлагена [12]. Клинические проявления нарушения метаболизма меди и недостаточности лизилоксидазы сложны и широко варьируют. Причина клинического полиморфизма, очевидно, лежит в индивидуальных особенностях генотипа больного, обуславливающего особенности метаболизма вообще и структурных компонентов межклеточного матрикса в частности.

Коллаген может деградировать не ферментативно при воспалительных процессах под действием свободных кислородных радикалов, образованных в системе ксантиноксидаза — гипоксантин. Этот процесс прекращается в присутствии медьзависимой супероксиддисмутаза, но не каталазы [46]. Таким образом, нарушение метаболизма меди может способствовать неферментативному расщеплению коллагеновых фибрилл.

В условиях гипоксии снижается синтез коллагена и увеличивается синтез сульфатированных гликозаминогликанов клетками эндотелия и гладкой мускулатуры аорты. Снижение синтеза коллагена при этом обусловлено недостаточным гидроксигированием остатков пролина и лизина [54]. Курение, сопровождающееся гипоксией, может способствовать развитию атеросклеротических повреждений, так как накопление сульфатированных гликозаминогликанов в стенке сосудов является ранним признаком атеросклероза [55].

Аскорбиновая кислота увеличивает продукцию коллагена фибробластами и снижает его внутриклеточный распад за счет повышения эффективности лизилгидроксилазы и пролилгидроксилазы, причем ключевую роль играет лизилгидроксилаза [13, 49, 52]. Недостаток аскорбиновой кислоты ведет к нарушению биосинтеза коллагена, которое проявляется характерными клиническими симптомами при цинге. Следует отметить, что активность мутантной формы лизилгидроксилазы, синтез которой отмечен при VI типе СЭД (аутосомно-рецессивный тип на-

следования), в культуре фибробластов при насыщающих концентрациях аскорбиновой кислоты (0,5 мМ) составляет около 17 % от нормы. Значение  $K_m$  для аскорбата и максимальная скорость реакции для нормального и мутантного ферментов могут различаться [45]. Назначение таким больным высоких доз аскорбиновой кислоты дает положительный терапевтический эффект [23].

У больного с летальной формой несовершенного остеогенеза (тип II) было обнаружено повышенное содержание в коллагене кожи остатков альлизина и соответствующее снижение остатков лизина и оксизина. Авторы предположили, что повышенное образование альлизина, нарушающее процесс фибриллогенеза у этого больного, может быть результатом синтеза повышенных количеств лизилоксидазы [53]. Однако это предположение не было проверено прямым измерением количества и активности фермента.

Неферментативное гликозилирование аминокислотных групп белков начинается с образования кетаминных продуктов, которые в дальнейшем подвергаются различным перестройкам. В результате образуются пигменты с высокореактивными карбонильными группами, благодаря которым гликозилированные белки приобретают способность реагировать с аминокислотными группами других белков с образованием межмолекулярных поперечных сшивок [17]. Эти изменения лежат в основе всех последующих нарушений структуры и функции коллагена. Следствием неферментативного гликозилирования коллагена является ускорение процесса его старения в стенках сосудов, сухожилиях, нервных оболочках, коже, основных мембранах почечных клубочков [79]. Старение коллагена проявляется в уменьшении его растворимости, повышении жесткости и устойчивости к ферментативному перевариванию. Эти изменения коллагена ускоряют развитие различных осложнений сахарного диабета — микро- и макроангиопатий, нейропатий, нарушения клубочковой фильтрации, а также атеросклероза. Отмечена также повышенная деградация вновь синтезированного коллагена при сахарном диабете [65].

Появление неферментативно гликозилированного коллагена может инициировать развитие аутоиммунного

процесса в организме больного. Показано, что по сравнению с нормальным коллагеном его гликозилированная форма способна связать в 4 раза больше альбумина и IgG. При этом связанный альбумин и IgG сохраняют способность образовывать иммунные комплексы *in situ* со свободными антителами и антигенами соответственно [17]. Возможно, что повышенное связывание компонентов плазмы в стенках сосудов и иммунологическое повреждение тканей при сахарном диабете являются в конечном счете следствием постоянной гипергликемии и неферментативного гликозилирования различных белков сыворотки, клеток и соединительной ткани.

Измененный метаболизм коллагена в коже лежит в основе клинического проявления рецессивной деструктивной и умеренной форм буллезного эпидермолиза, характеризующегося образованием волдырей после небольшой травмы [8, 34]. Биохимическим дефектом у этих больных является повышенный синтез коллагеназы — фермента, инициирующего распад коллагеновых фибрилл [40]. Рецессивная деструктивная форма буллезного эпидермолиза является генетически гетерогенной. В фибробластах одного больного этой формой обнаружена коллагеназа, которая отличалась от нормальной некоторыми физико-химическими и каталитическими свойствами. В фибробластах других больных обнаружено в 3,5—10 раз более высокая концентрация коллагеназной мРНК [8]. Гиперпродукция мутантной коллагеназы позволяет предполагать мутацию в структурной и регуляторной частях этого гена. Установлена важная роль коллагеназы в развитии деструктивных поражений при ревматоидном артрите, некоторых артропатиях, воспалении и метастазировании опухолей [40]. Причем в случае инвазивного роста секреция опухолевыми клетками коллагеназы коррелирует с метастазирующей способностью опухоли [43]. Опухолевые клетки не только сами могут секретировать коллагеназу, но также стимулируют продукцию этого фермента фибробластами и другими клетками [14]. Напротив, сниженная продукция коллагеназы ведет к отложению избыточного количества коллагена, которое наблюдается, например, при мозговидной опухоли подонных покровов

стей. Фибробласты этой опухоли синтезируют нормальное количество коллагена типов I и III, но продукция коллагеназы оказалась сниженной на 70—80 % [78].

*Нарушение фенотипической экспрессии клеток, синтезирующих коллаген.* Кроме первичных и вторичных причин нарушения синтеза и метаболизма коллагена, причиной изменения структурно-функциональных и опорно-механических свойств соединительной ткани может быть изменение характерного соотношения типов коллагена и других компонентов межклеточного матрикса. Решение этой проблемы связано с выяснением механизмов регуляции экспрессии коллагеновых генов, т. е. тесно переплетается с проблемой дифференцировки и дисдифференцировки специализированных клеток. Снижением или почти полным отсутствием коллагена типа III в коже и аорте больных СЭД IV типа можно объяснить отсутствие эластичности кожи, разрывы крупных сосудов и кишечника [70]. В основе развития аневризмы аорты при синдроме Марфана может лежать не только структурная мутация  $\alpha_2$  (I)-цепи (см. табл. I), но также отсутствие коллагена типа I в аорте [41]. В фибробластах больных синдромом Марфана и несовершенным остеогенезом обнаружена высокая гиалуронат-синтетазная активность [77]. Не являясь причиной развития болезни, а скорее вторичным или сопутствующим нарушением метаболизма, повышенный синтез гиалуроновой кислоты влияет на тяжесть клинических симптомов; отмечена прямая зависимость между повышенным синтезом гиалуроновой кислоты и тяжестью течения несовершенного остеогенеза.

Соотношение продукции коллагена типов I и III фибробластами кожи является довольно постоянным и не зависит от числа пассажей, фазы клеточного роста, присутствия аскорбиновой кислоты, возраста донора и места взятия биоптата [15, 25]. Согласно данным других авторов, соотношение коллагена тип III/тип I в коже снижается с возрастом [74].

Относительная продукция коллагена типа III меняется в присутствии высоких концентраций сыворотки и при высокой плотности клеток; она повышается в присутствии простагландина  $E_2$ , тогда как эпидермальный фактор

роста оказывает противоположный эффект в культуре кожных фибробластов больных несовершенным остеогенезом и СЭД типа IV [68]. Причина этих изменений заключается не в изменении транскрипции коллагеновых генов, а в степени внутриклеточной деградации проколлагена типов I и III. Внутриклеточная деградация проколлагена, преимущественно типа I, повышается в ответ на увеличение концентрации 3',5'-цАМФ. Увеличение концентрации 3',5'-цАМФ можно вызвать простагландином E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, агонистами β-адренергических рецепторов (L-изопротеренол, эпинефрин), холерным токсином и др. [9, 12]. Напротив, снижение внутриклеточной концентрации цАМФ, вызванное эпидермальным фактором роста и при высокой плотности клеток, повышает пропорцию коллагена типа I за счет снижения его внутриклеточной деградации [31]. Интересно, что реакция фибробластов и остеобластов на цАМФ совершенно противоположна: в остеобластах он повышает продукцию коллагена, а в фибробластах — снижает. Синтез коллагена остеобластами синергично стимулируется также витамином D<sub>3</sub> и паратиреоидным гормоном [30].

В недавно опубликованной работе С. А. Нарайан с соавт. [50] показано, что фактор роста, выделенный из тромбоцитов, снижает синтез коллагена типа III и увеличивает синтез коллагена типа V в культуре фибробластов десен. Коллаген типа V участвует в таких важных биологических процессах, как агрегация тромбоцитов, миграция, эпителиальных клеток, прикрепление клеток к субстрату и связывание других коллагеновых фибрилл [15]. Выяснение регуляции синтеза коллагена типа V и других типов коллагена имеет важное значение, так как аномально высокое количество коллагена типа V обнаруживается в очагах хронического воспаления, атеросклеротического повреждения сосудов и некоторых опухолях [6, 47].

На влияя на соотношение типов коллагена, синтезируемого клетками гладкой мускулатуры аорты, аскорбиновая кислота изменяет соотношение коллагена и эластина. В присутствии небольших количеств аскорбата (0,5 мкг на 1 мл среды) клетки гладкой мускулатуры аорты увеличивают синтез коллагена, а продукция нерастворимого

эластина и активность лизилоксидазы остаются неизменными. При повышении концентрации аскорбата до 2 мкг на 1 мл среды и более теряется структурная целостность эластина. Таким образом, аскорбиновая кислота может изменять состав внеклеточного матрикса стенки аорты [24].

Ионы натрия (по не калия) увеличивают синтез коллагена фибробластами, выделенными из различных тканей здоровых людей, больных прогрессирующим системным склерозом и несовершенным остеогенезом. При этом в большей степени повышается синтез коллагена типа III [28]. Повышенный синтез коллагена этого типа обнаруживается в ранней фазе атеросклероза и цирроза печени, системном склерозе [63]. В атеросклеротических бляшках по сравнению с непораженными участками наряду с увеличением количества коллагена изменяется и соотношение коллагена типов I и III с 3:7 в нормальной ткани до 6,5:3,5 [55].

Следует отметить, что если фенотипическая экспрессия фибробластов кожи детерминирована довольно жестко и не меняется при длительном культивировании *in vitro*, то синтез коллагена типа II хондроцитами не является их постоянным признаком. При длительном культивировании хондроцитов в культуре они прекращают синтез коллагена типа II и переключаются на синтез коллагенов типов I и III, а также тримера коллагена типа I [11]. Обработанные 5-бром-2'-дезоксигидрохлоридом хондроциты эмбрионов кур, подобно старой культуре, начинают синтез коллагенов типов I и V [44].

Настоящее сообщение было бы неполным, если бы не было упомянуто о важной роли протеогликанов и структурных гликопротеинов в организации и функционировании соединительной ткани. Упаковка молекул тропоколлагена в фибриллы или сетчатые структуры осуществляется во взаимодействии с протеогликанами и структурными гликопротеинами. Выделены и охарактеризованы 9 типов гликозаминогликанов, входящих в состав протеогликановых комплексов [3]. Гликозаминогликаны являются сложными гетерополисахаридами, каждый из которых построен из характерных повторяющихся дисахаридных единиц. Гликозаминогликаны в составе протеогли-

канового мономера ковалентно связаны со стержневым белком. Протеогликановые мономеры, присоединяясь к гиалуроновой кислоте с помощью связывающих белков, образуют протеогликановые комплексы. Тип, длина, число, порядок расположения и степень сульфатирования цепей гликозаминогликанов, а также структура стержневого белка характерны для протеогликанов каждой ткани. Все гликозаминогликаны являются полианионами благодаря сульфатным группам и уровневым кислотам. Протеогликаны взаимодействуют с молекулами тропоколлагена за счет, очевидно, электростатических сил, индуцируя процесс фибрилlogenеза. Они переводят растворимый коллаген в нерастворимый, тогда как свободные гликозаминогликаны, не связанные со стержневым белком, действуют как ингибиторы фибрилlogenеза. Протеогликаны играют важную роль в контроле водно-солевого обмена тканей, вместе с другими компонентами межклеточного матрикса участвуют в процессах межклеточного взаимодействия, в регуляции пролиферации, дифференцировки клеток и процессе морфогенеза [3, 27].

Биосинтез гликозаминогликанов происходит внематрично в аппарате Гольджи и цистернах эндоплазматического ретикулума в результате сбалапсированной работы более 20 ферментов. Изменение активности любого из этих ферментов расстраивает согласованную работу всего ансамбля, повышая риск появления аномалии развития [67]. Учитывая, что некоторые пороки развития опорно-двигательного аппарата сочетаются с мышечными заболеваниями, можно предположить, что в основе таких сочетанных болезней лежит мутация одного и того же гена.

Несмотря на широкое распространение скелетных дисплазий, первичный биохимический дефект выяснен только для единичных патологий. Так, например, исследование мочи четырех больных спондилоэпифизарной дисплазией выявило присутствие недосульфатированных гликозаминогликанов. Определение активности ферментов синтеза «активного сульфата» (PAPS) и его переноса на гликозаминогликаны позволил локализовать дефект на уровне ферментов синтеза PAPS (схема 2) [48]. Обнаружение в моче больных

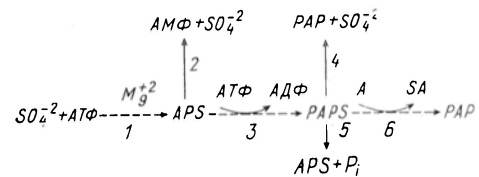


Схема 2. Биосинтез активного сульфата [71].  
 1 — АТФ-сульфурилаза; 2 — сульфогидролаза; 3 — аденозин-5'-фосфосульфаткиназа; 4 — сульфогидролаза; 5 — фосфогидролаза; 6 — сульфотрансфераза; PAPS — 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (активный сульфат); PAP — 3'-фосфоаденозин-5'-фосфат; А — акцепторы; SA — сульфатированные акцепторы;  $P_i$  — неорганический фосфат.

синдромом Лове (окуло-церебро-ренальный синдром) несультатированного хондроитина обусловлено увеличением в 10 раз по сравнению с нормой активности фосфогидролазы, разрушающей PAPS [26].

Причиной изменения структуры протеогликанов может быть не только изменение активности ферментов синтеза и модификации гликозаминогликанов, но также и нарушение структуры или синтеза белков протеогликановых комплексов. Так, например, в хрящах гомозиготных мышей (cmd/cmd) и кур (po/po) отсутствует синтез стержневого белка. В гомозиготном состоянии такая мутация летальна, а в гетерозиготном — костная патология напоминает остеохондродисплазию у человека [2, 35].

Роль структурных гликопротеинов в фибрилlogenезе коллагена более проблематична. Однако и здесь имеются интересные факты, свидетельствующие о тонкой структурно-функциональной зависимости между коллагеном и гликопротеинами. Обнаружено, что на  $\alpha$ -цепях коллагена типов I и II имеются эволюционно консервативные последовательности, взаимодействующие с определенными последовательностями фибронектина. Причем в этой же последовательности коллагеновых цепей имеется единственный во всей молекуле участок, который узнается и расщепляется коллагеназой тканей животных [3]. Поэтому нарушение синтеза фибронектина может повышать скорость распада коллагена за счет демаскирования участка, атакуемого коллагеназой.

В одной статье невозможно осветить все аспекты проблемы поиска биохимических дефектов при наследственных болезнях соединительной ткани. Целью настоящей статьи было показать важность проблемы в целом для

практической и теоретической медицины, обозначать уровни, на которых может проявиться биохимический дефект, и осветить основные направления его поиска. Подводя итог, следует отметить, что в настоящее время созрела необходимость и имеется реальная возможность в создании комплексной программы изучения биохимических дефектов при различных наследственных патологиях соединительной ткани. Для этого потребуются объединенные усилия генетиков, биохимиков, морфологов и клиницистов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Хорст А. — В кн.: Перспективы медицинской генетики. М., 1982, с. 42—65.
2. Agraves W. S., McKeown-Longo P. J., Goelink P. F. — FEBS Letters, 1981, vol. 131, p. 265—268.
3. Aplin J. D., Hughes R. C. — Biochim. biophys. Acta, 1982, vol. 694, p. 375—418.
4. Bailey A. J., Robins S. P., Balian G. — Nature, 1974, vol. 251, p. 105—109.
5. Barsh G. S., David K. E., Byers P. H. — Proc. nat. Acad. Sci. USA, 1982, vol. 79, p. 3838—3842.
6. Barsky S. H., Rao C. N., Grotendorst G. R., Liotta L. A. — Amer. J. path., 1982, vol. 108, p. 276—283.
7. Bateman J. F., Mascara Th., Chain D., Cole W. G. — Biochem. J., 1984, vol. 217, p. 103—115.
8. Bauer E. A. — J. invest. Derm., 1982, vol. 79, Suppl. 1, p. 105—108.
9. Baum B. J., Moss J., Bruel S. D. et al. — J. biol. Chem., 1980, vol. 255, p. 2843—2847.
10. Beighton P., Spranger J., Versfeld G., Jones C. — Clin. Genet., 1983, vol. 24, p. 305.
11. Benja P. D., Padilla S. R., Nimmi M. E. — Biochemistry (Wash.), 1977, vol. 16, p. 865—872.
12. Berg R. A., Moss J., Baum B. J., Crystal R. G. — J. clin. Invest., 1981, vol. 67, p. 1457—1462.
13. Berg R. A., Steinmann B., Ronnard S. I., Crystal R. G. — Arch. Biochem., 1983, vol. 226, p. 681—686.
14. Biswas C. — Biochem. biophys. Res. Commun., 1982, vol. 109, p. 1026—1034.
15. Bornstein P. — Ann. Rev. Biochem., 1980, vol. 49, p. 957—1003.
16. Boucek R. J., Noble N. L., Gunja-Smith Z., Butler W. T. — New Engl. J. Med., 1981, vol. 305, p. 988—991.
17. Brownlee M., Pongor S., Cerami A. — J. exp. Med., 1983, vol. 158, p. 1739—1744.
18. Byers P. H., Bonadio J. F., Steinmann B. et al. — Amer. J. hum. Genet., 1983, vol. 35, p. A39.
19. Byers P. H., Holbrook K. A., Barsh G. S. et al. — Lab. Invest., 1981, vol. 44, p. 336—341.
20. Byers P. H., Siegel R. C., Peterson K. E. et al. — Proc. nat. Acad. Sci. USA, 1981, vol. 78, p. 7745—7749.
21. Chu M. L., Williams Ch. J., Pepe G. et al. — Nature, 1983, vol. 304, p. 78—80.
22. Deak S. B., Nicholls A., Pope F. M., Prockop D. J. — J. biol. Chem., 1983, vol. 258, p. 15192—15197.
23. Elsas L. J., Miller R. L., Pinnell S. R. — J. Pediat., 1978, vol. 92, p. 378—384.
24. Faris B., Ferrera R., Toselli P. et al. — Biochim. biophys. Acta, 1984, vol. 797, p. 72—75.
25. Fraser J., Lancaster G. A., Scriver Ch. R. — Connect. Tissue Res., 1983, vol. 11, p. 57—67.
26. Fukui S., Yoshida H., Tanaka T. — J. biol. Chem., 1981, vol. 256, p. 10313—10318.
27. Greenburg G., Gospodarowicz D. — Exp. Cell. Res., 1982, vol. 140, p. 1—14.
28. Hata R., Sunada H., Nagai Y. — Biochem. biophys. Res. Commun., 1983, vol. 117, p. 313—318.
29. Hessle H., Engvall E. — J. biol. Chem., 1984, vol. 259, p. 3955—3961.
30. Hiramatsu M., Ikeda E., Kashimata M. et al. — J. Biochem. (Tokyo), 1983, vol. 94, p. 1353—1358.
31. Huey J., Narayanan A. S., Jones K., Page R. C. — Biochim. biophys. Acta, 1980, vol. 632, p. 227—233.
32. Ihme A., Risteli L., Krieg T. et al. — Europ. J. clin. Invest., 1983, vol. 13, p. 357—362.
33. Jones J. P., Cummings C., Ball J. et al. — Clin. Orthop., 1984, vol. 183, p. 208—214.
34. Kero M., Palotie A., Peltonen L. — Brit. J. Derm., 1984, vol. 110, p. 177—184.
35. Kimata K., Burrach H. J., Brown K. S., Penypacker J. P. — J. biol. Chem., 1981, vol. 256, p. 6961—6968.
36. Kirsch E., Glanville R. W., Krieg T., Muller P. — Biochem. J., 1983, vol. 211, p. 599—603.
37. Kirsch E., Ihme A., Muller P., Krieg Th. — Enzyme, 1982, vol. 27, p. 239—258.
38. Kivirikko K. I., Peltonen L. — Med. Biol., 1982, vol. 60, p. 45—48.
39. Kivirikko K. I., Savolainen E. R. — Ibid., 1981, vol. 59, p. 1—6.
40. Krane S. M. — J. invest. Derm., 1982, vol. 79, Suppl. 1, p. 83—86.
41. Krieg T., Muller P. K. — Exp. Cell Biol., 1977, vol. 45, p. 207—221.
42. Lichtenstein J. R., Martin G. R., Kohn L. D. et al. — Science, 1973, vol. 182, p. 298—299.
43. Liotta L. A., Trygvason K., Garbisa S. et al. — Nature, 1980, vol. 284, p. 67—68.
44. Mayne R., Elrod B. W., Mayne P. M. et al. — Exp. Cell Res., 1984, vol. 151, p. 171—182.
45. Miller R. L., Elsas L. J., Priest R. E. — J. invest. Derm., 1979, vol. 72, p. 241—247.
46. Monboisse J. C., Braquest P., Randoux A., Borel J. P. — Biochem. Pharmacol., 1983, vol. 32, p. 53—58.
47. Morton L. F., Barners M. J. — Atherosclerosis, 1982, vol. 42, p. 41—51.
48. Mourao P. A. S., Kato S., Donnelly P. V. — Biochem. biophys. Res. Commun., 1981, vol. 98, p. 388—396.
49. Murad S., Tajima S., Johnson G. R. et al. — J. invest. Derm., 1983, vol. 81, p. 158—162.
50. Narayanan S. A., Page R. C. — J. biol. Chem., 1983, vol. 258, p. 11694—11699.
51. Peltonen L., Palotie A., Prockop D. J. — Proc. nat. Acad. Sci. USA, 1980, vol. 77, p. 6179—6183.
52. Peterkofski B. — Arch. Biochem., 1972, vol. 152, p. 318—328.
53. Petrovic O. M., Miller E. J. — J. clin. Invest. 1984, vol. 73, p. 1569—1575.



54. Pietila K., Jaakkola O. — Atherosclerosis, 1984, vol. 50, p. 183—190.
55. Pietila K., Nikkari T. — Med. Biol., 1983, vol. 61, p. 31—44.
56. Pinnell S. R., Krane S. M., Kenzora J. E., Clincher M. J. — New Engl. J. Med., 1972, vol. 286, p. 1013—1020.
57. Pope F. M., Dorling J. I., Nicholls A. C., Webb J. — J. roy. Soc. Med., 1983, vol. 76, p. 1050—1062.
58. Pope F. M., Grosveld F. G., Nicholls A. C. — J. med. Genet., 1983, vol. 20, p. 455.
59. Pope F. M., Martin G. R., Lichtenstein J. R. et al. — Proc. nat. Acad. Sci. USA, 1975, vol. 72, p. 1314—1316.
60. Pope F. M., Nicholls A. C., Eggleston C. et al. — J. clin. Path., 1980, vol. 33, p. 534—538.
61. Prasad R., Lakshmi A. V., Bampi M. S. — Biochem. Med., 1983, vol. 30, p. 333—341.
62. Prockop D. J. — J. invest. Derm., 1982, vol. 79, Suppl. 1, p. 3—6.
63. Prockop D. J., Kivirikko K. I., Tuderman L., Guzman N. A. — New Engl. J. Med., 1979, vol. 301, p. 13—23; 77—85.
64. Puistola U. — Biochem. J., 1982, vol. 201, p. 215—219.
65. Schneir M. L., Ramamurthy N. S., Golub L. M. — J. dent. Res., 1984, vol. 63, p. 23—27.
66. Shapiro J. R., Rowe D. W. — Ann. intern. Med., 1983, vol. 99, p. 700—704.
67. Silbert J. E. — J. invest. Derm., 1982, vol. 79, Suppl. 1, p. 31—37.
68. Steinmann B. U., Abe S., Martin G. R. — Coll. Relat. Res., 1982, vol. 2, p. 185—195.
69. Steinmann B. U., Tuderman L., Peltonen L. et al. — J. biol. Chem., 1980, vol. 255, p. 8887—8893.
70. Stolle C. A., Myers J. C., Pyeritz R. E. — Amer. J. hum. Genet., 1983, vol. 35, p. A54.
71. Sugahara K., Schwartz N. B. — Arch. Biochem., 1982, vol. 214, p. 589—601.
72. Sulth H. M. B., Steinmann B., Rao V. H. et al. — Clin. Genet., 1984, vol. 25, p. 278—287.
73. Sykes B. — Nature, 1983, vol. 305, p. 764.
74. Sykes B., Puddle B., Francis M., Smith R. — Biochem. biophys. Res. Commun., 1976, vol. 72, p. 1472—1480.
75. Tolstoshev P., Solomon E. — Nature, 1982, vol. 300, p. 581—582.
76. Tsipouras P., Myers J., Prockop D., Ramires F. — Amer. J. hum. Genet., 1983, vol. 35, p. A 182.
77. Turakainen H., Larjava H., Saarni H., Penttinen R. — Biochim. biophys. Acta, 1980, vol. 628, p. 388—397.
78. Uitto J., Bauer E. A., Gruz D. J. S. et al. — J. invest. Derm., 1982, vol. 78, p. 136—140.
79. Vogl B. M., Schleicher E. D., Wieland O. H. — Diabetes, 1982, vol. 31, p. 1123—1127.
80. Wenstrup R. L., Hunter A., Byers P. H. — Amer. J. hum. Genet., 1983, vol. 36, p. A-57.
81. de Wet W. J., Pihlajaniemi T., Myers J. et al. — J. biol. chem., 1983, vol. 258, p. 7721—7728.
82. Williams Ch. J., Prockop D. J. — Ibid., p. 5915—5921.

Поступила 28.11.81

УДК 616.89-008.441.13-085.246.9:547.496.2]-07:[616.153.1+616.153.441+616.153.262]-074

И. Д. Мансурова, М. С. Истамкулов

## СОДЕРЖАНИЕ ЭТАНОЛА, МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА И АКТИВНОСТЬ ЭТАНОЛОКИСЛЯЮЩЕЙ СИСТЕМЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЕТУРАМОМ

Лаборатория биохимии человека и животных отдела охраны природы АН Таджикской ССР и Республиканское наркологическое отделение при Минздраве Таджикской ССР, Душанбе

Изучение различных аспектов алкоголизма является одной из наиболее актуальных проблем современной психиатрии и медицинской биохимии. Эффективность лечения больных алкоголизмом существенно зависит от правильной оценки состояния больного, его обменных процессов, в частности связанных с обменом этанола. В связи с этим представляет интерес изучение этанолокисляющей системы сыворотки крови, вносящей значительный вклад в катаболизм этанола в организме.

### Методика

Обследовано 222 больных хроническим алкоголизмом во II стадии заболевания. В возрасте от 20 до 29 лет было 24 больных, от 30 до 39 лет — 74, от 40 до 49 лет — 78, от 50 до

59 лет — 46. Давность заболевания до 5 лет имели 24 больных, от 5 до 10 лет — 84, более 10 лет — 114. Из общего количества больных впервые были госпитализированы 43 человека, получали амбулаторное лечение 31, лечились в стационаре 118, в лечебно-трудовом профилактории (ЛТП) — 30 человек. Все обследуемые поступали в стационар во II стадии алкоголизма в состоянии абстиненции и запоя.

Больные получали в лечебных целях тетурам (антабус) в среднем до 0,5 г в день в течение 4 мес. За этот период больных обследовали 4 раза: при поступлении (после дезинтоксикации), а также после 2 и 4 мес лечения в течение первой недели.

До и в процессе лечения в сыворотке крови больных исследовали активность этанолокисляющей системы (ЭОС) с помощью разработанного ранее метода [1]. Принцип метода заключается в том, что ацетальдегид, образующийся в результате окисления этанола реагирует с семикарбазидом с образованием семикарбазона, имеющего максимум поглощения при 224 нм. Содержание этанола определяли описанным ме-