

Архив журнала

Вопросы медицинской химии

ISSN 0042-8809

1989 том 35 выпуск 3

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

Voprosy meditsinskoï khimii

The journal archive

ISSN 0042-8809

1989 volume 35 issue 3

Attention! OCR has been performed automatically for search engines only. Be careful when copying, errors are possible.

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

ТОМ 35

ВЫПУСК 3

МАЙ — ИЮНЬ

Двухмесячный научно-теоретический журнал

Основан в 1955 г.

ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ



МОСКВА · МЕДИЦИНА · 1989



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С. С. ДЕБОВ

В. Б. СПИРИЧЕВ (зам. редактора), И. П. АШМАРИН, Т. Т. БЕРЕЗОВ, А. А. ВАСИЛЬЕВ, Е. Н. ГЕРАСИМОВА, В. З. ГОРКИН, И. Б. ЗБАРСКИЙ, В. Л. КОЗЕЛЬЦЕВ (ответственный секретарь), А. И. КЛИМОВ, Б. Ф. КОРОВКИН, Л. А. ЛОКШИНА, В. Н. ОРЕХОВИЧ, Л. Ф. ПАНЧЕНКО, М. Ш. ПРОМЫСЛОВ, Е. Л. РОЗЕНФЕЛЬД, Ю. А. РОМАКОВ, В. А. САКС, С. Е. СЕВЕРИН, В. А. ТУТЕЛЬЯН

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)

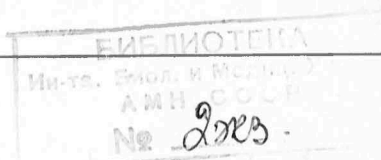
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)

ТЯХЕПЫЛД Л. Я. (Тарту)

ШАПОВ В. С. (Москва)

ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)

ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)



- химиотерапии опухолей. — Черноголовка, 1982. — С. 161—163.
3. Тогузов Р. Т., Тихонов Ю. В., Пименов А. М. и др. // Вопр. мед. химии. — 1987. — № 1. — С. 133—138.
 4. Шапог В. С., Потапова Г. И. // Экспер. онкол. — 1986. — Т. 8, № 2. — С. 3—9.
 5. Balis M. E., Salser J. S., Trotta P., Wainfan E. // Biological Markers of Neoplasia: Basic and Applied Aspects / Ed. R. Randdon. — New York, 1978. — P. 517—534.
 6. Jackson R. C., Morris H. P., Weber G. // Brit. J. Cancer. — 1978. — Vol. 37. — P. 701—713.
 7. Jackson R. C., Weber G., Morris H. P. // Nature. — 1975. — Vol. 256. — P. 331—333.
 8. Konishi Y., Ichihara A. // J. Biochem. (Tokyo). — 1979. — Vol. 85. — P. 295—301.
 9. Lowy B. A., Lerner M. N. // Advanc. exp. Med. Biol. — 1974. — Vol. 41-A. — P. 129—139.
 10. Lowy B. A., Williams M. N., London I. M. // J. biol. Chem. — 1961. — Vol. 236. — P. 1439—1441.
 11. Micheli V., Ricci K. // Quad. Sclavo Diagn. clin. — 1983. — Vol. 19. — P. 1—37.
 12. Morgan W., Cameron I. L. // Cancer Res. — 1973. — Vol. 33. — P. 444—448.
 13. Natsumeda Y., Prajda N., Donohue J. P., Glover J. Z. // Ibid. — 1984. — Vol. 44. — P. 2475—2479.
 14. Pimenov A. M., Tikhonov Yu. V., Toguzov R. T. // J. Liq. Chromatogr. — 1986. — Vol. 9. — P. 1003—1019.

15. Shirasaki T., Fujii S. // Cancer Res. — 1975. — Vol. 35. — P. 517—520.
16. Tsushima K. // Advanc. Enzyme Regulat. — 1980. — Vol. 25. — P. 181—200.
17. Weber G. // Cancer Res. — 1983. — Vol. 43. — P. 3466—3492.
18. Wuelan J. M., Bagnara A. S. // Biochim. biophys. Acta. — 1979. — Vol. 563. — P. 446—478.

Поступила 03.03.88

SPECIFICITY OF PURINE METABOLISM IN HEPATOMA 22, MICE LIVER TISSUE AND ERYTHROCYTES DURING THE TUMOR DEVELOPMENT

Yu. V. Tikhonov, I. S. Meisner, A. M. Pimenov,
R. T. Toguzov

II Medical School, Moscow

During development of transmitted solid hepatoma 22 pools of purine metabolites were studied as well as the rate of ^3H -hypoxanthine and inosine incorporation was measured in acid soluble fraction of liver tissue and erythrocytes of mice C3H/A as well as of the tumor tissue. Specific alterations in metabolism of adenine and guanine nucleotides and of their derivatives were detected at various steps of the hepatoma development in the tissues studied. Specific interaction of the hepatoma cells with host tissues appears to be realized via the pool of purine nucleotides.

УДК 616.12-008.331.1-07:616-018.1-008.939.15-39

Ю. И. Кулагин, М. М. Левачев, А. А. Сюрин, В. Л. Лупинович

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЛИПИДОВ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Крымский медицинский институт, Симферополь; Институт питания АМН СССР, Москва

Открытие при гипертонической болезни (ГБ) наследственно-детерминированного дефекта клеточных мембран [10] привлекло внимание исследователей к изучению состояния мембранных липидов, определяющих важные свойства и функции (проницаемость, активный транспорт ионов) самой мембраны [4] и играющих существенную роль (посредством образования биологически активных эндоперекисей жирных кислот) в регуляции артериального давления [11].

Об особенностях жирнокислотного состава липидов мембран при ГБ в литературе имеются лишь единичные сообщения. Так, в мембранах эритроцитов больных ГБ выявлены [13, 18] дефицит полиеновых жирных кислот и количественные изменения жирных

кислот фосфатидиламина — снижение содержания 20 : 3, 22 : 0 и повышение 20 : 5, 22 : 2, 22 : 3. Однако в указанных работах не учтено влияние такого активно модифицирующего липиды фактора, как интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ), обнаруженного в клеточных мембранах больных ГБ [12]. В связи с этим целью нашего исследования было изучение содержания и состава жирных кислот мембран у больных ГБ во взаимосвязи с процессами ПОЛ мембран.

Методика

Изучены жирнокислотный состав мембран эритроцитов, отражающих в этом плане картину клеточных мембран в целом [9], уровень ПОЛ и количество общих липидов эритроцитарных мембран у 19 больных ГБ II стадии

Динамика перекисного окисления липидов (ПОЛ), содержания общих липидов (Л), состава жирных кислот мембран эритроцитов и КЭМ в различные периоды ГБ

Показатель	Здоровые	Больные ГБ		
		I (n=7)	II (n=7)	III (n=5)
ПОЛ, усл. ед. на 1 мг липидов	0,052±0,002	0,083±0,009 ^a	0,059±0,002 ^{a, б}	0,049±0,002 ^{б, в}
Содержание липидов, мг на 1 мл эритроцитарной массы	2,92±0,04	2,24±0,16 ^a	2,75±0,07 ^{a, б}	2,98±0,07 ^{б, в}
Жирные кислоты, %*:				
12:0	—	2,15±0,07	1,90±0,05 ^б	1,23±0,37 ^б
14:0; 1	2,80±0,30	0,98±0,04 ^a	1,23±0,17 ^a	1,85±0,27 ^{a, б}
16:0	22,60±1,70	26,97±0,87	27,27±0,78 ^a	24,28±1,31
16:1	2,90±0,30	Следы	Следы	6,04±0,42 ^a
18:0	12,40±0,70	11,64±0,49	10,70±0,23 ^a	6,60±0,45 ^{a, б, в}
18:1	19,50±0,0	14,94±0,40 ^a	16,00±0,51 ^a	21,49±2,23 ^{б, в}
18:2	13,00±1,10	10,30±0,16 ^a	9,75±0,31 ^a	20,67±3,54 ^{a, б, в}
18:3	0,60±0,07	0,19±0,02 ^a	0,21±0,02 ^{a, б}	0,07±0,05 ^{a, б, в}
20:0; 1	1,30±0,10	Следы	Следы	0,20±0,07 ^a
20:3	0,40±0,05	1,07±0,07	1,25±0,12 ^a	1,21±0,19 ^a
20:4	14,00±1,20	14,11±0,59	13,16±0,26	7,73±1,07 ^{a, б, в}
20:5	1,20±0,10	0,74±0,09 ^a	0,68±0,06 ^a	0,69±0,09 ^a
22:5	2,80±0,30	1,98±0,15 ^a	2,35±0,18	1,06±0,37 ^{a, б, в}
22:6	3,60±0,20	5,91±0,37 ^a	5,57±0,41 ^a	2,63±0,31 ^{a, б, в}
24:0; 1	2,90±0,20	9,03±0,69 ^a	9,93±0,79 ^a	4,25±2,46 ^в
КЭМ	1,75±0,09	1,46±0,10 ^a	1,34±0,11 ^a	1,38±0,4 ^a

* Код жирных кислот: первое число — количество атомов углерода в молекуле, второе — число двойных связей.

Примечание. Периоды ГБ: I — 1-я декада от начала обострения; II — 2-я декада от начала обострения; III — период ремиссии. Различия достоверны: *a* — со здоровыми, *б* — с больными в 1-й декаде обострения, *в* — с больными во второй декаде обострения.

(средний возраст 41±2 года) в разные периоды течения заболевания: у 14 в период обострения (из них у 7 в 1-ю и у 7 во 2-ю декады от начала обострения) и у 5 в период ремиссии. Для контроля те же показатели исследованы у 52 здоровых того же возраста.

Мембраны эритроцитов получали по методу [8]. Экстракцию липидов мембран осуществляли по методу [15], метиловые эфиры жирных кислот получали по методу [19]. Содержание жирных кислот (в %) определяли на газовом хроматографе IGS-131 (колонка: 10 % silar 10c, sutchromosorb WAW 80/100 ем) с интегратором ICR-18 фирмы "Intersmat" (Франция). Для здоровых и больных в различные периоды вычислен коэффициент эффективности метаболизации эссенциальных жирных кислот (КЭМ) [9]. ПОЛ и общие липиды мембран определяли как описано в работе [2]. Полученные результаты обработаны статистически и представлены в таблице.

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы, максимальная интенсификация ПОЛ мембран при минимальном количестве их общих липидов в 1-ю декаду от начала обострения ГБ с последующей полной нормализацией этих показателей в период ремиссии сопровождалась разнообразными изменениями содержания жирных кислот мембран. В связи

с этим анализ полученных данных было целесообразно провести в 2 направлениях: с одной стороны, оценить изменения ненасыщенных моноеновых жирных кислот, которые могут быть субстратом неферментативного ПОЛ [4], с другой — проанализировать изменения содержания полиеновых жирных кислот — субстрата преимущественно ферментативного ПОЛ [5, 14].

Рассматривая особенности динамики моноеновых жирных кислот, можно отметить, что у больных ГБ значительно сниженное в период обострения по сравнению со здоровыми содержание 14:0:1 и 18:1 достоверно возрастало затем в период ремиссии. В этот же период обнаруживалась не выявляемая ранее 16:1; при этом ее содержание достоверно превышало таковое у здоровых. Из полиеновых жирных кислот аналогичной динамикой (снижение в период инициации ПОЛ и восстановление до исходного уровня в период его нормализации) характеризовалась лишь 18:2.

Специфичность этих изменений, их зависимость от выраженности определяемого нами показателя ПОЛ подтверждают наличие при ГБ инициации

процессов неферментативного ПОЛ мембран и их влияние на содержание в мембранах определенных жирных кислот.

Изменения полиеновых жирных кислот, содержащих 20 и более атомов углерода, носили иной и дифференцированно неоднородный характер. Так, во все исследуемые периоды заболевания не отмечалось достоверных изменений содержания 20 : 3 и 20 : 5, хотя при этом по сравнению со здоровыми уровень 20 : 3 был повышен, а 20 : 5 снижен. Содержание 20 : 4 в период обострения находилось на таком же уровне, как и у здоровых, но в период ремиссии резко снижалось. Содержание 22 : 5 и 22 : 6 в разные периоды исследования характеризовалось однонаправленной динамикой — достоверным снижением в период ремиссии по сравнению с 1-й декадой обострения, однако их уровень был различен: содержание 22 : 5 было ниже, а 22 : 6 — выше, чем у здоровых.

Как видно, характер изменений содержания полиеновых жирных кислот был иным по сравнению с динамикой содержания моноеновых кислот, что обусловлено прежде всего особенностями их метаболизма в мембранах (десатурация, ферментативная генерация биологически активных гидроксиперекисей) [17, 22] и влиянием на эти процессы (ингибирование) неферментативного ПОЛ [16, 20]. Так, в частности, повышение содержания в период обострения ГБ эйкозатриеновой кислоты (20 : 3), оказывающее ингибирующее влияние на образование простагландина E_2 [21], связано, по-видимому, с компенсаторным усилением ее синтеза в условиях нарушения метаболизма и развития относительного дефицита (влияние неферментативного ПОЛ) линолевой кислоты (18 : 2) — предшественника арахидоновой кислоты (20 : 4). Подобная взаимосвязь и взаимозависимость метаболизма этих кислот в тканях отмечалась в литературе [7, 21]. Наиболее выраженное снижение доли 20 : 4 отмечается в период ремиссии; сохраняется также повышенное содержание компенсирующей ее недостаток 20 : 3. Снижение доли арахидоновой кислоты (20 : 4) в данный период заслуживает особого внимания. Субстрат для ее биосинтеза — линолевая кислота (18 : 2) — представлен в этот период в большем

количестве, чем у здоровых и у больных в 1-ю декаду обострения. Если бы не наличие несоответствия в содержании 18 : 2 и продукта ее метаболизма 20 : 4, снижение доли последней можно было бы объяснить лишь повышенным расходом этой кислоты на синтез экзозанондов, т. е. наступившим тормаживанием активности циклооксигеназы. На предыдущих этапах причиной такого торможения могло быть влияние неферментативного ПОЛ на превращение 20 : 4 по этому пути [16]. Причина блокады превращения 18 : 2 в 20 : 4 требует специального изучения. В частности, не исключается и ингибирование Δ^5 -десатуразы [1]. Снижение содержания эйкозапентаеновой кислоты (20 : 5) у больных в период обострения ГБ может быть связано прежде всего с ее свойством наряду с арахидоновой кислотой быть исходным продуктом для образования простагландинов [6]. Это обстоятельство с учетом данных о достаточно выраженном гипотензивном действии у больных ГБ при повышении артериального давления диеты, обогащенной 20 : 5 [3], позволяет сделать вывод о значительном расходе этой кислоты на синтез простагландинов в условиях инициации неферментативного ПОЛ. При этом, по-видимому, циклооксигеназное перекисное окисление лимитируется этим процессом не столь выражено. Поэтому не исключено, что особенности изменений содержания арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот могут иллюстрировать в какой-то мере «селективность» воздействия неферментативного ПОЛ на циклооксигеназы мембран при разных субстратах. Рассмотренные данные свидетельствуют об обязательном участии в регуляции артериального давления молекулярных эффекторов, являющихся производными полиненасыщенных жирных кислот как семейства $n=6$, так и семейства $n=3$. Изменения в содержании декозопентаеновой (22 : 5) и декозгексаеновой кислот (22 : 6) в различные периоды исследования напоминают, как видно из таблицы, динамику соответственно эйкозапентаеновой и арахидоновой кислот, что может свидетельствовать о сопряженности их метаболических превращений.

Говоря об общих тенденциях изменений анализируемой группы полиеновых жирных кислот мембран при ГБ,

следует отметить достоверные изменения КЭМ. Во все периоды исследования этот интегральный показатель был снижен. Таким образом, КЭМ является достаточно информативным показателем, отражающим существенные изменения пропорций биосинтеза и катаболизма полиеновых кислот, являющихся облигатными компонентами мембран и субстратами для биосинтеза эйкозаноидов. Этот показатель, легко определяемый в клинических условиях, может быть использован в качестве диагностического критерия при ГБ.

Таким образом, полученные нами данные и их анализ свидетельствуют о существенных изменениях жирнокислотного состава клеточных мембран при ГБ под влиянием интенсификации неферментативного ПОЛ как непосредственно, так и опосредованно через ингибирование ферментативного ПОЛ полиеновых жирных кислот; последнее приводит к нарушению важного звена в регуляции артериального давления. Вместе с тем особенности изменений содержания полиеновых жирных кислот позволяют рекомендовать лечебное применение при ГБ препаратов арахидоновой и эйкозапентеновой кислот в определенных соотношениях, поскольку показано обязательное участие в регуляции артериального давления эйкозаноидов, являющихся производными обеих кислот. Необходимо установить оптимальные величины этих соотношений. Как показывают наши данные, использование растительных масел, богатых, в частности, линолевой кислотой, представляется менее перспективным ввиду обнаруженного при ГБ блока на пути метаболизма этой кислоты в арахидоновую.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атрохов В. В., Марков Х. М. // Вопр. питания. — 1987. — № 5. — С. 45—50.
2. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 33—36.
3. Зингер П., Вирт М., Фогт З. и др. // Тер. арх. — 1986. — № 12. — С. 42—49.
4. Козлов Ю. П., Данилов В. С., Каган В. Е., Ситковский М. В. Свободнорадикальное окисление липидов в биологических мембранах. — М., 1972.
5. Ланкин В. З. // Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. — М., 1981. — С. 75—95.
6. Левачев М. М. // Вопр. питания. — 1980. — № 2. — С. 3—11.
7. Марков Х. М., Атрохов В. В. // Бюл. экспер. биол. — 1984. — № 8. — С. 163—165.
8. Петрова М. П., Сербинова Т. А., Васильев П. С. // Лаб. дело. — 1978. — № 8. — С. 503.
9. Покровский А. А., Левачев М. М., Гаппаров М. М. // Вопр. питания. — 1973. — № 4. — С. 3—10.
10. Постнов Ю. В., Орлов С. Н. // Кардиология. — 1983. — № 12. — С. 5—12.
11. Рунихин А. Ю., Некрасова А. А., Арабидзе Г. Г. и др. // Там же. — 1986. — № 12. — С. 76—81.
12. Сюрин А. П., Кулагин Ю. И. // Сов. мед. — 1987. — № 11. — С. 62—65.
13. Илинов П., Горбова С., Ранков Д. // Вѣтр. бол. — 1976. — Т. 15, № 6. — С. 52—57.
14. Bjorkhem J., Danielson H. // Molecular Mechanism of Oxygen Activation. — New York, 1974. — P. 29—53.
15. Folch J., Sloane Stanley G. // J. biol. Chem. — 1957. — Vol. 226. — P. 497—510.
16. Hemler M. E., Lands W. E. M. // Ibid. — 1980. — Vol. 255. — P. 6253.
17. Moncada S., Vane J. R. // Pharmacol. Rev. — 1979. — Vol. 30, N 3. — P. 293—331.
18. Preiss R., Prümke H. J., Sohr R. et al. // Int. J. clin. Pharmacol. — 1982. — Vol. 20, N 3 — P. 105—112.
19. Stoffel W., Chu F., Ahrens C. H. // Analyt. Chem. — 1959. — Vol. 31. — P. 307—316.
20. Turk J., Wyche A., Neeleman P. // Biochem. biophys. Res. — Commun. — 1980. — Vol. 95, N 4. — P. 1628—1634.
21. Van Evert N. C., Nugteren D. H., van Dorp D. A. // Prostaglandins. — 1978. — Vol. 15. — P. 267—272.
22. Verstraete M., Vermeylen J. // Prostaglandins in medicine. — Das Medizinische Prisma. — 1983. — N 2. — P. 2—23.

Поступила 09.03.88