

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)

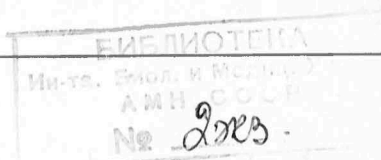
ТУРАКУЛОВ Я. Х. (Ташкент)

ТЯХЕПЫЛД Л. Я. (Тарту)

ШАПОВ В. С. (Москва)

ЯКОВЛЕВ Н. Н. (Ленинград)

ЯСАЙТИС А. А. (Вильнюс)



В. И. Кулинский, Е. И. Чесмочакова

# КОМПЛЕКС КАТЕХОЛАМИНЫ — АДРЕНОРЕАКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ РАЗНЫХ ПОДТИПОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Красноярский медицинский институт

Важное значение снижения чувствительности  $\beta$ -адренореактивных систем (АРС) в патогенезе бронхиальной астмы общепризнано [2—3, 8—12, 16, 18—21]. Установлено, что многие  $\beta_2$ -реакции организма нарушаются гораздо больше, чем накопление цАМФ клетками крови и связывание ими радиоактивных лиганд [16], а  $\beta_1$ -реактивность снижается в меньшей степени [21] или существенно не изменяется [3, 19, 20]. Описано также увеличение чувствительности  $\alpha$ -АРС [2, 3, 9, 15, 18, 21], однако это считается спорным или отрицательным [3, 20]. Возможные различия между подтипами  $\alpha$ -АРС при астме не исследовали, лишь недавно появилась первая работа о возможном значении  $\alpha_2$ -АРС [13].

Концентрация катехоламинов (КА) в крови и моче во время приступа астмы значительно возрастает [2, 11, 12], хотя сообщалось и об отсутствии существенных изменений [14]. Накопление КА могло бы в принципе компенсировать недостаточность  $\beta$ -АРС, но сравнительную выраженность этих сдвигов не исследовали и клинически различные формы астмы в этом аспекте специально не сопоставляли.

Задачей настоящей работы было комплексное и сравнительное изучение изменений чувствительности *in vivo* всех 4 подтипов АРС, экскреции КА и активности катехол-О-метилтрансферазы (КМТ) в организме при различных формах и в разные периоды бронхиальной астмы у детей.

## Методика

Обследованы 213 детей 9—14 лет с бронхиальной астмой, из них 101 с atopической и 112 с инфекционно-аллергической формами. Диагностику проводили врачи детского аллергологического отделения (руководитель — проф. Ж. Ж. Рапопорт) краевой клинической больницы № 1. Состояние АРС в приступном периоде исследовали через 8—30 ч после приступа (в зависимости от состояния ребенка), в послеприступном — через 3—7 сут, в межприступном — через 10—15 сут после приступа.

Чувствительность АРС различных подтипов определяли по комплексу из 14 рецептороселективных реакций на введение специфических агонистов АРС [4, 7], КА в моче — тригидроксинидоловым методом [1], интегральную активность КМТ в организме — по экскреции неметаболизированного изадрина (изопропилнорадреналина) после нагрузки [5]. Статистический анализ проводили по критериям  $F$ ,  $t$  и  $\chi^2$ ; различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При обеих формах астмы в период приступа суточная экскреция КА значительно увеличивается: норадrenalина в среднем в 1,4—1,8 раза, адреналина в 2,7—2,8 раза (табл. 1). Выделение неметаболизированного изадрина после нагрузки уменьшается по сравнению с нормой в среднем в 2,1—2,4 раза, т. е. активность КМТ существенно возрастает. Увеличение экскреции КА, несмотря на возрастающую активность КМТ, свидетельствует об увеличенном освобождении КА в организме. Очевидно, что активация гормонального отдела симпатико-адреналовой системы выражена значительно больше, чем медиаторного. В послеприступном периоде активность КМТ нормализуется, но экскреция КА еще остается увеличенной, но в межприступном периоде уровень КА приближается к норме.

Относительные изменения адренореактивности по отдельным показателям представлены на рисунке, а средние сдвиги по подтипам АРС — в табл. 2. Во время приступа наиболее резко снижена чувствительность  $\beta_2$ -АРС — по 3 из 4 показателей при atopической и по 2 показателям при инфекционно-аллергической форме реакции становятся статистически незначимыми, т. е. фактически исчезают. Средняя реактивность по подтипу снижалась соответственно в 3 и 6 раз. Чувствительность  $\beta_1$ -АРС также снижалась, но в меньшей степени: в среднем по подтипу в 2—2,5 раза. Нередко наблюдались неадекватные  $\beta$ -реакции: полное отсутствие ответа и даже из-

Таблица 1

## Экскреция катехоламинов и активность КМТ при бронхиальной астме у детей

Форма астмы	Период заболевания	n	Норадреналин, нмоль за сутки	Адреналин, нмоль за сутки	Активность азадринна КМТ, нмоль, за 6 ч
Контроль (здоровые дети)	—	17	78±5,9	33±7,2	43±2,8
Атопическая	Приступный	7	113±18	86±2,4**	21±3,3***
	Послеприступный	10	106±7,8*	58±6,8*	42±3,1
	Межприступный	15	67±5,0	33±2,5	38±2,1
Инфекционно-аллергическая	Приступный	12	141±19**	93±11***	18±2,8* *
	Послеприступный	14	117±12**	59±5,4**	43±3,4
	Межприступный	8	68±7,1	28±1,1	34±6,2

Примечание. n — количество обследованных здесь и в табл. 2: одна звездочка —  $p < 0,05$ ; две —  $p < 0,01$ , три —  $p < 0,001$ .

вращенные реакции. Суммарная частота неадекватных реакций лактата достигала  $75 \pm 17\%$ , форсированной жизненной емкости легких —  $52 \pm 24\%$ , потребления  $O_2$  —  $80 \pm 19\%$ . Подобное явление было обнаружено ранее при изменении содержания гликогена в лейкоцитах [9]. В послеприступном периоде чувствительность  $\beta_1$ -АРС нормализуется, а  $\beta_2$ -АРС частично восстанавливается при атопической форме, но остается резко сниженной при инфекционно-аллергической. Важно отметить, что во время приступа астмы чувствительность  $\beta_2$ -АРС нарушена более значительно, а  $\beta_1$ -АРС в той же мере, как и увеличение экскреции КА. Это может служить объяснением, почему во время приступа, несмотря на значительное накопление КА, не возникает «вегетативной бури» — активации  $\beta$ -реакций. Действительно, из исследованных нами базальных уровней

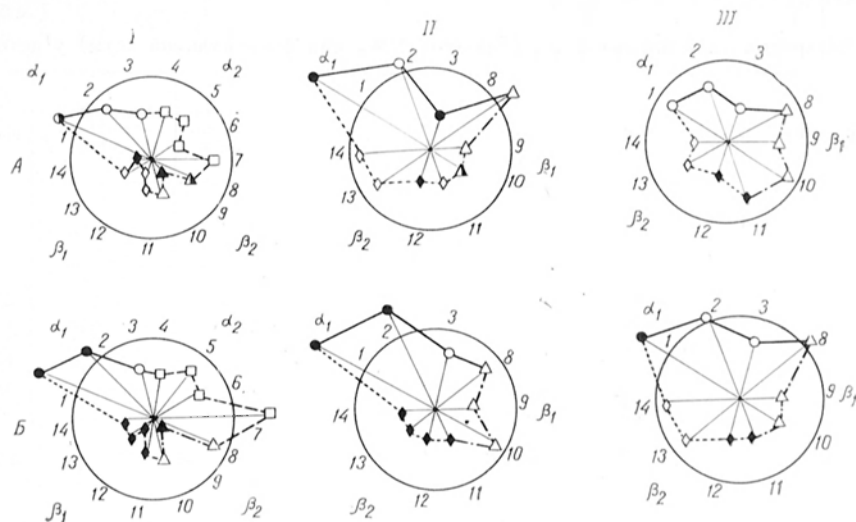
7 показателей состояния  $\beta$ -АРС в сторону, соответствующую известным эффектам КА, изменялись лишь 2—3 (учащение пульса и повышение лактата, а также содержание неэстерифицированных жирных кислот в крови), 2 не изменялись (минимальное артериальное давление и потребление  $O_2$ ) и 2 изменялись даже в противоположную сторону (снижение жизненной и форсированной жизненной емкости легких). Такая диссоциация между накоплением КА и отсутствием реакции на них — проявление катехоламино-эффекторного разобщения. Термин «разобщение» в подобном смысле уже применяется [17]. Это явление, по-видимому, является причиной того, что эндогенные КА, концентрации которых во время приступа возрастают столь значительно, не могут предупредить бронхоспазм.

$\alpha$ -Реактивность при атопической

Таблица 2

## Изменение средних реакций адренореактивных систем разных подтипов при бронхиальной астме (в % от нормы)

Периоды	$\alpha_1$	Подтипы АРС		
		$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$
Атопическая астма				
Приступный	-3±24	-30±19	-60±10**	-83±6***
Послеприступный	+20±43	—	-28±27	-36±17*
Межприступный	-24±14	—	-18±10	-48±10*
Инфекционно-аллергическая астма				
Приступный	+24±31	-13±19	-50±24	-66±8**
Послеприступный	+41±10**	—	-15±19	-59±3
Межприступный	+15±20	—	-23±18	-28±14



### Чувствительность АРС при бронхиальной астме у детей.

*I* — приступный, *II* — послеприступный, *III* — межприступный периоды атопической (*A*) и инфекционно-аллергической (*B*) форм бронхиальной астмы. Реакции  $\alpha_1$ -АРС: 1 — минимальное давление, 2 — время свертывания крови, 3 — время фибринолиза;  $\alpha_2$ -АРС: 4 — частота сердечных сокращений, 5 — лактат крови, 6 — лейкоциты крови, 7 — порадринали в моче;  $\beta_1$ -АРС: 8 — частота сердечных сокращений, 9 — неэстерифицированные жирные кислоты крови, 10 — потребление кислорода;  $\beta_2$ -АРС: 11 — минимальное артериальное давление, 12 — лактат крови, 13 — жизненная емкость легких, 14 — форсированная жизненная емкость легких за 1 с.

астме не отличается от нормы, но при инфекционно-аллергической повышается по 2 показателям из 3; в послеприступном периоде это явление значимо и по подтипу в целом. Чувствительность  $\alpha_2$ -АРС при обеих формах астмы совсем не изменяется. Следовательно, описанное ранее повышение некоторых  $\alpha$ -реакций относится только к  $\alpha_1$ -АРС. В межприступном периоде наблюдается лишь умеренное снижение чувствительности  $\beta_2$ -АРС. При этом обе формы астмы характеризуются нормализацией реакции бронхолегочного аппарата, но нарушения реакции лактата и минимального давления не восстанавливаются.

Описанные изменения адренореактивности наглядно показаны на диаграммах, позволяющих представить компактно изменения реакций 14 показателей всех 4 подтипов АРС. Видно, что в приступе характерная для нормы окружность деформируется в неправильный многоугольник, но после приступа его вершины постепенно приближаются к границам окружности. Генерализованный характер нарушений адренореактивности показывает, что они не являются вторичным следствием локальной патологии бронхов, а носят системный характер. При этом речь идет не о «поломке» АРС, так как большинство изменений явля-

ются обратимыми и восстанавливаются при улучшении состояния детей.

Увеличение экскреции КА в период приступа астмы связано, очевидно, с гипоксией и усиленной работой мышц при напряженном дыхании, а также с чувством страха. Это согласуется с отсутствием различий между клиническими формами астмы. Увеличение активности КМТ является неспецифической реакцией (скорее всего печени) на воспаление и пролиферацию [6]. Это можно распространить и на аллергические процессы.

Предположение о десенситизации АРС [3, 9] эндогенным КА не объясняет ряда фактов: 1) снижение чувствительности АРС отнюдь не является универсальным для всех подтипов; 2) для  $\beta_2$ -АРС оно выражено больше и нормализуется не столь активно, чем накопление КА; 3) последнее при разных формах астмы практически одинаково, а снижение  $\beta_2$ -АРС более выражено при атопической форме. Это соответствует представлениям, по которым снижение  $\beta_2$ -реакции считают первичным [3, 11, 18, 21] и (или) результатом длительной терапии  $\beta$ -агонистами [3, 11, 16]. В пользу первой гипотезы свидетельствует большая выраженность снижения  $\beta_2$ , чем  $\beta_1$ -адренореактивности. Но нельзя исключить, что десенситизация является од-

ной из причин снижения чувствительности  $\beta_1$ -АРС, поскольку последнее и по выраженности, и по динамике соответствует гиперкатехоламинурии.

Снижению  $\beta$ -адренореактивности могут способствовать изменения липидов мембран [8, 12], гипоксия и ацидоз [3, 11], однако последние не могут быть ведущим фактором, так как нарушения в  $\beta_2$ -АРС сохраняются и в межприступном периоде. Сообщалось и о появлении у части больных аутоантител к  $\beta_2$ -рецепторам [18].

Развитие при астме максимальных нарушений со стороны  $\beta$ -АРС, сопряженных с системой цАМФ, казалось бы позволяет предположить повреждение одного из ее белковых компонентов: активирующего гуаниннуклеотидсвязывающего белка  $N_s$ , каталитической субъединицы аденилатциклазы или цАМФ-зависимой протеинкиназы. Однако это не объясняет значительных различий между  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АРС в выраженности и устойчивости нарушений, а также сохранение нормальной реакции на простагландины  $E$  [16, 21], так как все эти 3 опосредующие системы различаются лишь на уровне рецепторов [17]. Против нарушений на уровне аденилатциклазы и протеинкиназы свидетельствует сохранение нормальных  $\alpha_2$ -реакций. Кроме того, изменений базальной активности аденилатциклазы и уровня цАМФ в клетках многие авторы не находят [8, 10, 16, 19]. К сожалению, никаких данных о цАМФ-зависимой протеинкиназе при астме пока нет. В целом можно полагать, что основные нарушения в  $\beta_2$ -АРС происходят скорее на уровне самих рецепторов. Это согласуется с данными ряда работ о снижении числа и (или) сродства  $\beta_2$ -рецепторов клеток при астме [2, 8, 10, 21], хотя для клеток крови это в последнее время часто не подтверждается [16].

Причины повышенной чувствительности  $\alpha_1$ -АРС при инфекционно-аллергической астме пока не ясны. Увеличение внутриклеточного  $Ca^{2+}$  [10], возможно, связано с активацией  $\alpha_1$ -АРС [17]. Эти и другие возможные уровни нарушений: сами  $\alpha_1$ -рецепторы, образование инозитолтрифосфата и включение кальмодулина еще предстоит изучить.

Медицинское значение описанных нарушений представляется бесспор-

ным. Резкое падение чувствительности  $\beta_2$ -АРС, очевидно, действительно способствует развитию и (или) утяжелению приступа астмы. Высокая частота неадекватных реакций на изадрин соответствует снижению эффективности  $\beta$ -агонистов у многих больных, а извращенные реакции — известному синдрому рикошета, когда  $\beta$ -агонисты не облегчают, а утяжеляют состояние больного [3, 8, 11]. Отсутствие даже в межприступном периоде нормализации реакций на изадрин лактата и минимального давления свидетельствует, что  $\beta_2$ -рецепторная недостаточность элиминируется лишь частично; вероятно, это способствует состоянию готовности к приступу. Нарушения со стороны этих показателей могут быть использованы как новая диагностическая проба при астме.

Нам кажется увеличение мобилизации КА в организме правильное оценивать не как патогенный фактор [3, 10], а в целом как компенсаторную меру. Эта мера может компенсировать ослабленные  $\beta_1$ -реакции (оба явления количественно близки), но не гораздо более резко выраженную  $\beta_2$ -недостаточность. В результате и развивается катехоламино-эффекторное разобщение, ярким проявлением которого со стороны бронхов является астматический приступ в условиях накопления в организме КА. Неблагоприятные последствия последнего скорее всего могут проявиться со стороны  $\alpha_1$ -АРС. В этом плане заслуживает внимания, что инфекционно-аллергическая форма протекает более тяжело [8, 11].

Некоторые авторы считают, что при бронхиальной астме  $\beta$ -рецепторы превращаются в  $\alpha$ -рецепторы, поскольку они являются разными формами «единого адренорецептора» [18, 21]. Эти взгляды в принципе неправильны, поскольку разные подтипы адренорецепторов, особенно  $\alpha_1$  и  $\beta$ , действуют через фундаментально различные механизмы и более того являются разными белками [17].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бару А. М. // Биохимия. — 1962. — Т. 27. — С. 260—265.
2. Бронхиальная астма: Принципы диагностики и лечения / Под ред. М. Э. Гершвина: Пер. с англ. — М., 1984.
3. Зарудий Ф. С., Лазарев Д. Н. // Фармакол. и токсикол. — 1986. — № 6. — С. 103—111.

4. Кулинский В. И., Кулинская И. Л., Чесмочакова Е. И. // Бюл. exper. биол. — 1980. — № 10. — С. 395—397.
5. Кулинский В. И., Оловяникова Р. Я. // Вопр. мед. химии. — 1976. — № 5. — С. 708—712.
6. Кулинский В. И., Оловяникова Р. Я., Кривич Т. С. и др. // Тер. арх. — 1981. — № 6. — С. 114—116.
7. Кулинский В. И., Чесмочакова Е. И., Крутикова В. К. // Вопр. мед. химии. — 1985. — № 1. — С. 106—108.
8. Резник И. Б. // Советская педиатрия. — М., 1986. — Вып. 4. — С. 191—214.
9. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов. — Л., 1984.
10. Чучалин А. Г. // Тер. арх. — 1987. — № 1. — С. 121—127.
11. Юрнев П. Н., Семенович Н. И., Чучалин А. Г. Бронхиальная астма. — М., 1976.
12. Юрков Д. А., Баканов Л. И. // Советская педиатрия. — М., 1984. — Вып. 2. — С. 240—267.
13. Andersson R., Grudstrom N., Lindgren B. R. // Trends pharmacol. Sci. — 1986. — Vol. 7, N 5. — P. 177—178.
14. Barnes P. J. // J. Allergy. — 1986. — Vol. 77, N 6. — P. 791—795.
15. Black J. L., Armons C. L. // Trends pharmacol. Sci. — 1986. — Vol. 7, N 8. — P. 353—354.
16. Davis P. B., Simpson D. M., Paget G. L. et al. // J. Allergy. — 1986. — Vol. 77, N 6. — P. 871—879.
17. Homcy Ch. J., Graham R. M. // Circulat. Res. — 1985. — Vol. 56, N 5. — P. 635—650.
18. Huxtable R. J. // Trends pharmacol. Sci. — 1982. — Vol. 3. — P. 97—98.
19. Makino S., Ikemori R., Fucuda T. et al. // Allergy. — 1983. — Vol. 38, N 1. — P. 37—42.
20. Nelson S. // J. Allergy. — 1986. — Vol. 77, N 6. — P. 771—775.
21. Szentivanyi A. // Ibid. — 1980. — Vol. 65, N 1. — P. 5—11.

Поступила 27.11.87

# INTERACTION BETWEEN CATECHOLAMINES AND VARIOUS SUBTYPES OF THE ADRENOREACTIVE SYSTEM IN CHILDREN WITH DIVERSE FORMS OF BRONCHIAL ASTHMA

V. I. Kulinsky, E. I. Chesmochakova

Medical School, Krasnoyarsk

During the acute period of diverse forms of bronchial asthma in children the following alterations were detected in catecholamine metabolism and in various subtypes of the adrenoreactive system: an increase in urinary excretion of catecholamines, especially of adrenaline, as well as activation of catechol-O-methyl transferase; a decrease (or even absence) of  $\beta_2$ -adrenoreactive system sensitivity, a decrease in  $\beta_1$ -reactivity, while sensitivity of  $\alpha_1$ -adrenoreactive system was increased (in the infectious-allergic form of the disease) and  $\alpha_2$ -reactivity was unaltered. The uncoupling between catecholamines and various subtypes of the adrenoreactive system appears to occur during the acute period of bronchial asthma.

УДК 615.362.438.017:615.276.4].015.4.076.9

Т. Ю. Мизина

## ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ТИМОЗИНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ

НИИ биологии и биофизики Томского государственного университета им. В. В. Куйбышева

Имеются малочисленные и противоречивые данные о влиянии различных экстрактов тимуса на показатели углеводного обмена [6, 10, 13]. Неоднозначность результатов вызвана, по-видимому, использованием экстрактов тимуса, полученных различными способами и имеющих неоднородный состав биологически активных веществ. В последние годы выделено несколько гуморальных факторов тимуса [2, 8], однако какой из них прямо или опосредованно влияет на углеводный обмен — неизвестно. В настоящей работе исследовалось влияние одного из гормоноподобных факторов тимуса — тимозина — на гликемию у мышей.

### Методика

Эксперименты поставлены на белых беспородных мышках-самцах массой  $20 \pm 2$  г. Тимозин вводили однократно внутримышечно в дозе 5 мг/кг. Через 10, 15, 30, 45, 60, 120, 180 мин после введения препарата мышей декапитировали и определяли в крови содержание сахара [3]. Радиоиммунологический анализ иммунореактивного инсулина в плазме крови проводили с помощью стандартного набора «Insulin RIA KIT» (ВНР). Секрцию инсулина изолированной поджелудочной железой определяли методом [14]. В исследованиях *in vitro* использовали концентрации тимозина — 50 мкг/мл, глюкозы — 8 и 16 мкмоль/мл. Моделью гипергликемического состояния организма служили мыши с экспериментальным аллоксановым диабетом [1]. Все данные статистически обрабатывались с помощью критерия Стьюдента. Препарат тимозин был получен и очищен в ВНИИТКГП Минмедпрома СССР (Москва).