

Архив журнала

Вопросы медицинской химии

ISSN 0042-8809

1990

Том 36 выпуск 2

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

1990

Volume 36 issue 2

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>

значимость эти изменения приобретали начиная с 3-х суток после травмы. Полученные результаты согласуются с данными Р. Долечек и соавт. [2] об уменьшении концентрации тестостерона в плазме крови мужчин при ожоговой болезни и необходимости заместительной терапии андрогенами при лечении обожженных.

Главным регулятором секреции тестостерона является лютропин. Имеются данные о значительном снижении уровня ЛГ в крови по сравнению с нормой в остром периоде ожоговой болезни [4]. Полагают, что фактором, способствующим гипофизарно-тестикулярной недостаточности у обожженных, является увеличение образования эндогенных опиоидов, связанное с интенсивной стойкой болью [14]. Полученные нами ранее данные о выраженном повышении опиоидной активности головного мозга обожженных животных [1] в значительной мере усиливают аргументы в пользу этого предположения.

Однако одним лишь нарушением центрального звена регуляции функции семенников вряд ли можно объяснить столь стойкое, продолжительное угнетение секреции тестостерона после ожога. К факторам, вызывающим нарушение продукции тестостерона семенниками при термических поражениях, Р. Долечек [3] относит расстройство кровоснабжения гонад, изменения в аденилатциклазной системе, действие ожоговых токсинов.

Наряду с выраженной и продолжительной депрессией секреции тестостерона после ожоговой травмы нами установлено выраженное снижение содержания РА в цитозоле печени крысят через 1 сут и к концу 1-й недели после термической травмы (см. таблицу).

Сведений о механизмах регуляции уровня РА в клетке в доступной нам литературе мы не обнаружили. Учитывая белковую природу цитозольных РА, можно полагать, что общие принципы регуляции образования и распада белковых структур приложимы и к рецепторам. Поскольку многочисленными исследованиями при термических поражениях установлено усиление распада белков в результате активации протеолитических процессов в клетке и угнетение белкового синтеза [5, 6, 8, 11, 13], вполне очевидным представляется уменьшение после термической травмы содержания в цитозоле белковых структур, в том числе и РА.

Кроме того, необходимо отметить, что нами недавно были получены данные о выраженной зависимости уровня РА в цитозоле от количества секретируемых в организме андрогенов [9]. В свете этих данных можно рассматривать послеожоговое снижение уровня цитозольных РА как результат деиндукции их синтеза, вызванной резким уменьшением секреции тестостерона.

Таким образом, становится очевидным, что

Влияние ожоговой травмы на содержание РА (в фмоль на 1 мг белка) в цитозоле печени неполовозрелых крыс

| Срок исследования, сут | $M \pm m$ | n | p |
|------------------------|------------------|---|---------|
| Контроль | $10,52 \pm 0,85$ | 6 | — |
| 1 | $7,05 \pm 0,47$ | 5 | $<0,05$ |
| 7 | $4,56 \pm 0,53$ | 5 | $<0,01$ |

термическая травма в допубертатном возрасте приводит к выраженному нарушению андрогенного звена гормональной регуляции метаболизма, проявляющемуся не только угнетением продукции тестостерона, но и дисфункцией рецепторного звена действия андрогенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давлетов Э. Г., Курочкин И. Н., Зайцев С. В. // *Вопр. мед. химии.*— 1988.— Т. 34, № 4.— С. 136—138.
2. Долечек Р., Адамкова М., Крачмар П. и др. // *Клин. хир.*— 1979.— № 3.— С. 17—20.
3. Долечек Р. // *Acta chir. plast.*— 1984.— Т. 26, № 2.— С. 105—124.
4. Ельчанинова С. А., Шкуланова И. Н., Кассирова Е. Г. и др. // *Биохимия.*— 1987.— Т. 52, № 6.— С. 1000—1008.
5. Журбин Г. И., Стогний Н. А. // *Вопр. мед. химии.*— 1974.— Т. 20, № 3.— С. 284—287.
6. Камилов Ф. Х., Ефименко Г. П., Якушев В. С. и др. // *Метаболические основы острой ожоговой токсемии.*— Омск, 1977.— С. 25—124.
7. Камилов Ф. Х., Давлетов Э. Г., Гильманов А. Ж. // *Вопр. мед. химии.*— 1982.— № 1.— С. 56—59.
8. Розанов В. Е. // *Пат. физиол.* 1984.— № 1.— С. 38—41.
9. Смирнова О. В., Олейник Н. В., Ельчанинова С. А., Розен В. Б. // *Пробл. эндокринологии.*— 1988.— Т. 34, № 4.— С. 68—72.
10. Bray G. // *Analyt. Biochem.*— 1960.— Vol. 1.— P. 279—285.
11. Clark A., Kelly R., Mitch W. // *Clin. Res.*— 1983.— Vol. 31.— P. 499A.
12. Lowry O., Rosebrough N., Farr A., Randall R. // *J. Biol. Chem.*— 1951.— Vol. 193.— P. 265—275.
13. Odessay R., Parr B. // *Metabolism.*— 1982.— Vol. 31.— P. 82—87.
14. Vogel A., Peake G., Rada R. // *J. Clin. Endocrinol.*— 1985.— Vol. 60.— P. 658—665.

Поступила 15.09.89

ALTERATIONS OF TESTOSTERONE CONTENT IN BLOOD SERUM AND OF ANDROGENE RECEPTORS IN LIVER TISSUE OF PREADOLESCENT RATS WITH EXPERIMENTAL BURNS

E. G. Davletov, S. A. El'chaninova, V. B. Rosen, O. V. Smirnova

Chair of Biochemistry, Bashkirian Medical School, Ufa, Laboratory of Endocrinology, Biological Faculty, M. V. Lomonosov State University, Moscow.

Distinct and stable decrease of testosterone content was found in blood serum of one month old rats with burns of the IIIA-IIIB degree impairing 23-25 % of body surface. Concentration of androgene receptors was markedly decreased in liver cytosol of the experimental animals within 1 day and to the end of the first week after the thermic trauma. Possible mechanisms involved in impairment of androgene-dependent regulation of metabolism under conditions of thermic burns are discussed.

© С. М. НОСКОВ, 1990

УДК 616.72-002.77-039-085.246.2.032.34-06

С. М. Носков

НЕГАТИВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЭНТЕРОСОРБЦИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Ярославский медицинский институт

Энтеросорбция, являясь одним из методов дезинтоксикационной терапии, находит широкое применение в клинике внутренних болезней [2, 5, 6]. Обнадеживающие результаты получены и при включении ее в комплексную терапию воспалительных заболеваний, в том числе ревма-

тоидного артрита [1, 3]. В настоящем исследовании была предпринята попытка объяснения клинического эффекта энтеросорбции у больных ревматоидным артритом.

Методика

Клиническую группу составили 6 больных (4 женщины и 2 мужчин) с достоверным серопозитивным ревматоидным артритом без системных проявлений в возрасте 34—64 лет с длительностью заболевания более 10 лет. У 3 больных отмечена первая степень активности, у 3 человек — вторая.

Общепринятое клинико-лабораторное обследование дополняли определением содержания токоферола в плазме крови [8] и количества холестерина, общих фосфолипидов (ФЛ) и их фракций в сыворотке крови, эритроцитарных мембранах, нейтрофильных лейкоцитах и тромбоцитах [4]. Об интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по уровню E_{233} в 1 г ФЛ эритроцитарных мембран.

Энтеросорбция гемосорбентом СКН-1К проводили 2-недельным курсом после 1,5—2-недельного лечения больных нестероидными противовоспалительными препаратами на фоне уже достигнутого определенного клинического эффекта. Во время испытания дозы всех лекарственных препаратов сохранялись. Гемосорбент назначали в суточной дозе 90 мл в перерывах между приемом пищи и лекарств. Данная терапия не приводила к уменьшению массы тела, снижению в сыворотке крови концентраций натрия, кальция, магния и общего белка, не сопровождалась нарушениями сердечного ритма и проводимости, т. е. не влекла за собой нарушений питания, электролитного баланса и, по-видимому, всасывания лекарств.

Контрольную группу составили 10 практически здоровых доноров (7 женщин и 3 мужчин) в возрасте 25—56 лет. Статистический анализ проводили с использованием непараметрического W -критерия Вилкоксона и параметрического t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Терапевтический эффект комплексной терапии явно зависел от степени активности ревматоидного артрита. При врачебной оценке эффективности лечения при первой степени активности улучшение отмечено у 1 больного и отсутствие эффекта у 2 других. При второй степени активности у всех 3 пациентов зарегистрировано ухудшение. У них возросло время утренней скованности и увеличился суставной индекс (+32,6 и +72,6 %). В сыворотке крови возросло содержание сиаловых кислот и циркулирующих иммунных комплексов (+31,7 и +300 %). В периферической крови увеличилось количество лейкоцитов и тромбоцитов (+38,7 и +11,3 %). Изменения клинико-лабораторных показателей активности процесса у больных ревматоидным артритом первой степени активности были незначительными и носили разнонаправленный характер. Представленные результаты указывают на отсутствие благоприятного терапевтического эф-

фекта энтеросорбции при ревматоидном артрите. Более того, у больных с выраженной активностью процесса включение энтеросорбции в комплекс лечебных мероприятий приводит к усилению воспалительных проявлений. Следовательно, энтеросорбция при ревматоидном артрите является неэффективной и нецелесообразной процедурой.

Специальные биохимические исследования дали важную информацию о возможных механизмах негативного действия энтеросорбции при ревматоидном артрите. После лечения у больных обнаружилось снижение содержания токоферола в плазме крови с $7,20 \pm 0,85$ до $5,89 \pm 0,92$ мг/л ($p < 0,05$) при нормальных значениях $8,95 \pm 0,75$ мг/л. Концентрация сывороточного железа возросла с $14,2 \pm 4,1$ до $18,3 \pm 2,4$ мкМ/л ($p < 0,05$), меди — с $16,5 \pm 1,5$ до $20,7 \pm 2,3$ мкМ/л ($p < 0,05$). Количество диеновых конъюгатов в ФЛ эритроцитарных мембран увеличилось с 183 ± 16 до 315 ± 26 ($p < 0,05$) при норме 153 ± 12 E_{233} на 1 г ФЛ. Уровень холестерина в сыворотке крови снижался на 23,5 % — с $4,54 \pm 0,27$ до $3,68 \pm 0,29$ ммМ/л ($p < 0,05$), в эритроцитарных мембранах — на 16,2 % ($p < 0,05$).

Изменения содержания общих ФЛ и их фракций в сыворотке крови, эритроцитарных мембранах, нейтрофильных лейкоцитах и тромбоцитах представлены в таблице. У больных ревматоидным артритом до лечения по сравнению с нормой обращало на себя внимание уменьшение количества фосфатидилхолина (ФХ) и увеличение сфингомиелина (СФ), снижение соотношения ФХ/СФ. Это соотношение в норме, до и после энтеросорбции составило для плазмы крови 5,38, 3,22 и 5,06; для эритроцитарных мембран — 1,21, 0,96 и 1,17; для нейтрофильных лейкоцитов — 2,24, 1,58 и 1,91; для тромбоцитов — 3,01, 2,02 и 3,0. Нормализация соотношения после энтеросорбции связана в большей мере с уменьшением содержания СФ и в меньшей с увеличением уровня ФХ. Содержание фосфатидилэтаноламина (ФЭ), фосфатидилсерина (ФС) и фосфатидилинозита (ФИ) после энтеросорбции несколько снижалось.

Неблагоприятные последствия усиления перекисления мембранных ФЛ общеизвестны. Считается, что при ревматоидном артрите усиление липидной перекисидации не только относится к проявлениям активности процесса [9], но и выступает в качестве индикатора увеличения суммарной продукции свободнорадикальных форм кислорода нейтрофильными лейкоцитами и моно-

Содержание ФЛ в плазме крови, эритроцитарных мембранах, нейтрофильных лейкоцитах и тромбоцитах больных ревматоидным артритом до и после энтеросорбции

| Фракции ФЛ | Плазма крови, мкМ/100 мл | | | Эритроцитарные мембраны, мкМ/100 г белка | | | Нейтрофильные лейкоциты, мкМ/10 ⁹ кл | | | Тромбоциты, мкМ/10 ¹² кл | | |
|------------|--------------------------|--------|--------|--|--------|---------|---|----------|----------|-------------------------------------|--------|---------|
| | I | II | III | I | II | III | I | II | III | I | II | III |
| ФЛ | 219±18 | 214±27 | 177±31 | 678±25 | 662±17 | 552±27 | 14,7±0,4 | 13,3±0,5 | 13,1±1,0 | 344±19 | 286±22 | 288±17* |
| ФЭ | 11±1 | 10±1 | 5±1* | 183±8 | 165±11 | 132±13* | 4,5±0,2 | 4,2±0,3 | 3,9±0,3 | 97±6 | 94±7 | 80±7 |
| ФХ | 153±4 | 135±5* | 142±4* | 202±8 | 171±7* | 154±10* | 5,7±0,3 | 4,6±0,3* | 5,3±0,4 | 132±9 | 95±10* | 107±7* |
| СФ | 28±3 | 42±5* | 28±2 | 166±5 | 177±12 | 131±4* | 1,9±0,1 | 2,3±0,1* | 1,8±0,2 | 59±4 | 60±12 | 57±5 |
| ФС+ФИ | 8±1 | 8±1 | 5±1* | 107±6 | 98±10 | 87±9 | 2,5±0,2 | 2,2±0,1 | 2,1±0,2 | 55±4 | 45±5 | 44±4 |
| ЛФХ | 17±2 | 19±2 | 17±2 | 6±1 | 12±3 | 14±2* | | | | | | |

Примечание. ФЛ — суммарные фосфолипиды, ФЭ — фосфатидилэтаноламин, ФХ — фосфатидилхолин, СФ — сфингомиелин, ФС+ФИ — фосфатидилсерин и фосфатидилинозит, ЛФХ — лизофосфатидилхолин. I — здоровые доноры (контроль), II и III — больные ревматоидным артритом до и после энтеросорбции соответственно. Звездочка — $p < 0,05$ относительно контроля.

цитами [11]. По-видимому, усиление ПОЛ при ревматоидном артрите после энтеросорбции может быть связано с уменьшением антиоксидантной защиты в результате усиленной элиминации из организма структурных антиоксидантов — токоферола и холестерина. Необходимо отметить, что содержание последних в сыворотке крови при ревматоидном артрите уже снижено [12, 13]. Усиление ПОЛ может быть связано и с увеличением относительного содержания ФХ. Подобные изменения фракционного состава ФЛ могут быть связаны с повышением активности фосфолипидной метилтрансферазы. Причины ее активации неясны, но последствия определенно связаны с увеличением субстратной обеспеченности циклооксигеназных и липооксигеназных реакций. Возрастное выработки свободных радикалов, простагландинов и лейкотриенов может привести к усилению местной воспалительной реакции [10]. Последнему может также способствовать обнаруживаемое после энтеросорбции увеличение концентрации ионов железа и меди [7].

Вполне допустимо, что могут быть и другие объяснения негативному клиническому эффекту энтеросорбции при ревматоидном артрите. Тем не менее результаты данной работы еще раз подтверждают тесную связь патогенеза ревматоидного артрита с изменением состава мембранных липидов, усилением их перекисидации. Подобные исследования необходимы, на наш взгляд, при проведении различных медикаментозных и немедикаментозных испытаний при ревматоидном артрите.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабынина Л. Я., Сахарчук В. М. // Экстракорпоральные методы лечения ревматических заболеваний. — Ярославль, 1986. — С. 19—20.
2. Боднар П. П., Дониш Р. М., Приступок А. М. и др. // Клини. мед. — 1988. — № 7. — С. 62—64.
3. Матулис А. А., Барейкенс И. П., Веналис А. И. // Сов. мед. — 1987. — № 12. — С. 17—19.
4. Нестеренко Г. Б., Усенко Л. В., Башмаков Г. В. и др. // Вести. дерматол. — 1985. — № 10. — С. 41—44.
5. Носков С. М., Потапов П. П., Широкова Л. Ю., Белоуков Е. В. // Лаб. дело. — 1988. — № 5. — С. 73—74.
6. Чмель В. Б., Скиба В. В., Скальный А. В. // Клини. хир. — 1985. — № 9. — С. 64—65.
7. Blake D. R., Lunec J. // Brit. J. Rheum. — 1985. — Vol. 24. — P. 123—127.
8. Duggan D. E. // Arch. Biochem. — 1959. — Vol. 84. — P. 116—122.
9. Fudman E. J., Till G. O., Fox J. H. // Arthr. a. Rheum. — 1986. — Vol. 29. — P. 42.
10. Henderson B., Pettipher E. R., Higgs G. A. // Brit. med. Bull. — 1987. — Vol. 43. — P. 415—428.
11. Humad S., Zarling E. J., Skosey J. L. // Arthr. a. Rheum. — 1986. — Vol. 29. — P. 81.
12. Lorber M., Aviram M., Linn S. et al. // Brit. J. Rheum. — 1985. — Vol. 24. — P. 250—255.
13. Situnayake R. D., Koottathep S., Thurnham D. J. et al. // Ibid. — 1987. — Vol. 26, Suppl. 1. — P. 27.

Поступила 05.12.88

DETRIMENTAL AFTER-EFFECTS OF ENTEROSORPTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

S. M. Noskov

Medical School, Yaroslavl.

Aggravation of the patients with rheumatoid arthritis after enterosorption was apparently related to an increase in the rate of lipid peroxidation and to decrease in the antioxidant activity, which was expressed as a decrease in choleste-

rol and tocopherol content and an increase in ferrum and cuprum concentration in blood plasma. After-effect of alterations in phospholipid composition in blood plasma, erythrocytes, neutrophils and thrombocytes are also considered.

© Т. В. СИРОТА, Ж. А. УТЕШЕВА, 1990

УДК 616-006.86-092.9-07:615.31:547.963.1

Т. В. Сирота, Ж. А. Утешева

ВЛИЯНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО Ca^{2+} -ТРАНСПОРТИРУЮЩЕГО Ca^{2+} -СВЯЗЫВАЮЩЕГО ГЛИКОПРОТЕИДА НА РАЗВИТИЕ АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА

Институт биологической физики АН СССР, Пущино

Ранее нами из митохондрий сердца быка был выделен и описан Ca^{2+} -транспортирующий Ca^{2+} -связывающий гликопротеид [5, 7, 8]. Было показано [4], что гликопротеид является биологически активным препаратом, оказывая зависящее от концентрации воздействие на рост и формирование отростков в культуре нервных клеток. Гликопротеид в низких концентрациях (1—5 мкг/мл) вызывал активный по сравнению с контролем рост отростков, в более высоких концентрациях (25—50 мкг/мл) — тормозил морфологическую дифференцировку нейронов прудовика, подобно действию ионофора A_{23187} [6].

В настоящей работе было изучено влияние гликопротеида на развитие асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) у животных, которым одновременно с перевивкой опухолевого материала вводили препарат гликопротеида.

Методика

Препарат гликопротеида получали по разработанному нами методу [5, 8], тестировали его Ca^{2+} -транспортирующую активность путем измерения электрических характеристик бислойных липидных мембран [2], модифицированных гликопротеидом. Препарат лиофилизировали, перед инъекцией животным разводили стерильным физиологическим раствором в концентрации 200 мкг/мл и вводили животным однократно внутривенно в концентрации 5 мкг на 1 г массы тела животного одновременно с перевивкой опухолевого материала.

Для оценки эффективности действия препарата гликопротеида проводили наблюдения за продолжительностью жизни животных, которым одновременно с перевивкой АКЭ вводили препарат гликопротеида (1-я группа), а также за изменением их массы с момента прививки опухоли до гибели животных в сравнении с массой животных, которым с клетками АКЭ вводили физиологический раствор, не содержащий гликопротеида (2-я группа). Наблюдали также за естественным приростом массы животных без прививки АКЭ и введения гликопротеида (контрольная, 3-я группа).

В работе использовали беспородных мышей-самцов массой 20—30 г. Животных содержали в условиях вивария на стандартной диете.

Концентрацию белка определяли на мембранных фильтрах по методу Шаффнера и Вейсмана [9]. Результаты обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Известно, что клетки АКЭ, введенные в брюшную полость животного, живут и развиваются как одноклеточные организмы. Животные-реципиенты превращаются в питательную среду для опухолевых клеток [1]. Наблюдения за животными, которым перевиты клетки АКЭ, показали, что визуальные признаки развития опухоли четко проявлялись только на 4—5-й день после прививки АКЭ.