

Архив журнала

Вопросы медицинской химии

ISSN 0042-8809

1992

Том 38 выпуск 3

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

1992

Volume 38 issue 3

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>

содержания МДА. Это, по-видимому, свидетельствует о том, что не все ненасыщенные жирные кислоты и не в любой клетке нуждаются в равной степени в защите от окисления. Следовательно, и на уровне АОА и интенсивности процессов ПОЛ подтверждается описанная нами ранее закономерность о направленном характере изменения жирнокислотного состава липидов и их метаболизма в различных органах при холодовом воздействии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлакова Е. Б., Архипова Г. В., Голощанов А. П. и др. // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. — М., 1982. — С. 74—83.
2. Бурлакова Е. Б., Джалябова М. И., Гвахария В. О. и др. // Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. — М., 1982. — С. 113—140.
3. Козлов Г. С., Носков С. М. // Вопр. мед. химии. — 1986. — № 5. — С. 41—44.
4. Крепс Е. М. Липиды клеточных мембран. — Л., 1981.
5. Серебренникова Э. Г. // Вопр. мед. химии. — 1989. — № 4. — С. 92—96.
6. Серебренникова Э. Г., Векслер Я. И. // Укр. биохим. журн. — 1977. — Т. 49, № 2. — С. 16—21.
7. Серебренникова Э. Г., Векслер Я. И., Гусейнов И. Г. // Вопр. мед. химии. — 1981. — № 5. — С. 640—643.
8. Gudbjarnason S., Doell B., Oskarsdottir G. // Acta biol. med. germ. — 1978. — Bd 37, N 5—6. — S. 777—784.

Поступила 25.01.91

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDATIVE ACTIVITY IN RAT TISSUES IN EXTREMAL MULTIPLE SUPERCOOLING

E. G. Serebrennikova, A. T. Mamaev, I. G. Akhmedov

Dagestan Medical Institute, Dagestan Branch of the Academy of Sciences of the USSR, Makhachkala

High content of polyenic fatty acids, slight increase in antioxidant activity and decrease in content of malonic dialdehyde (MDA) in rat myocardial tissues were observed in supercooling. The data obtained suggest that intensive oxidation of fatty acids occurred in the tissues, which may be essential for synthesis of biologically active substances involved in development of resistance to supercooling. Multiple supercooling caused an opposite effect in lung tissue: saturation of lipids was increased, antioxidative activity was maintained on the level similar to the control values, while content of MDA was markedly increased apparently due to destruction of metabolic products penetrating from other tissues. The dissimilar impairments of lipid metabolism were detected in liver tissue, where multiple supercooling did not alter the rate of lipid saturation, antioxidant activity was unaltered and content of MDA was as low as in the control animals.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 1992

УДК 616.248-053.2-06:616.12-008.46]-07:[616.153.857.7'118.5]-616.152.41]-074

М. И. Баканов, Т. В. Бершова, И. И. Балаболкин, А. А. Герасимов, И. Л. Михайлова

СИСТЕМА ВТОРИЧНЫХ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПОСРЕДНИКОВ И ЕЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ У ДЕТЕЙ В ПРИСТУПНОМ ПЕРИОДЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

НИИ педиатрии АМН СССР, Москва

Развитие аллергических болезней в детском возрасте сопровождается изменениями стабильности биологических мембран, нарушениями клеточного метаболизма, связанными со сдвигами в систе-

ме циклических нуклеотидов (ЦН) [3, 6, 7, 13]. Активность системы ЦН в значительной степени определяется внутриклеточным уровнем кальция (Ca^{2+}) и кальцийсвязывающего белка — кальмодулина (КМ) [11, 12].

Однако до сих пор остаются недостаточно ясными особенности взаимодействия в процессах регуляции клеточного метаболизма вторичных мессенжеров — Ca^{2+} , КМ, ЦН — у больных бронхиальной астмой, не раскрыта роль этой системы посредников в механизмах возникновения патофизиологического симптомокомплекса в приступном периоде болезни, требует изучения вопрос о ее возможном влиянии на деятельность миокарда у таких больных.

Методика. В настоящей работе проанализированы результаты клинико-биохимических исследований у 45 детей в возрасте от 5 до 15 лет в приступном периоде атопической бронхиальной астмы (АБА). У всех детей отмечалось среднетяжелое и тяжелое течение болезни (тяжелые приступы удушья длительностью от 2 до 4 сут). У 74,5 % детей выявлена наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями и реакциями. У большинства больных установлен поливалентный характер сенсibilизации. У всех обследованных больных отмечены существенные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, выражающиеся гемодинамическими нарушениями в малом круге кровообращения, которые сопровождалась снижением в той или иной степени сократительной способности миокарда. Контрольную группу составили 25 здоровых детей того же возраста.

У детей с АБА в приступном периоде проведены исследования содержания КМ в лейкоцитах, Ca^{2+} и ЦН в плазме крови и лейкоцитах. Уровень ЦН (циклического аденозинмонофосфата — цАМФ и циклического гуанозинмонофосфата — цГМФ) и КМ определяли радиоизотопными методами с помощью наборов реактивов («Amersham», Англия), содержание Ca^{2+} измеряли на приборе ICA-1 («Radiometer», Дания) с использованием ионселективных электродов.

Результаты и обсуждение. Анализ клинико-биохимических исследований, проведенных у детей в приступном периоде АБА, свидетельствует о значительных изменениях в процессах регуляции метаболизма клеток. У таких больных выявлена тесная корреляционная зависимость изменений изучавшихся показателей от клинического течения заболевания, длительности приступного периода, состояния сердечно-сосудистой системы. Так, у всех обследованных детей отмечена выраженная диссоциация в содержании ЦН как в лейкоцитах, так и в плазме крови. Резкое снижение (в 2,3 раза в лейкоцитах и в 2,7 раза в плазме крови) уровня цАМФ в приступном периоде АБА указывает на блокаду β -адренергических рецепторов, являющуюся одним из важных факторов патогенеза бронхиальной астмы [1, 6]. О нарушении равновесия между холинергическими и адренергическими процессами в клетках свидетельствует также отмеченное у таких больных достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня цГМФ (табл. 1).

Сложный механизм обмена ЦН, включающий воздействие гормонального сигнала на регуляторные субъединицы ферментов биосинтеза ЦН (циклаз), их распада (фосфодиэстераз), ферментов фосфорилирования различных белков (ЦН-зависимых протеинкиназ), связан также с системой КМ— Ca^{2+} . Не исключено, что обнаруженные у детей с АБА в периоде удушья сдвиги в системе ЦН могут быть обусловлены изменениями содержания КМ и Ca^{2+} в лейкоцитах этих боль-

Содержание КМ, Ca^{2+} и ЦН в плазме крови и лейкоцитах детей с бронхиальной астмой

Группа обследованных детей	Число обследованных детей	КМ в лейкоцитах, нг/мг белка	Ca^{2+}		цАМФ	цГМФ	цАМФ	цГМФ
			в плазме крови, мМ	в лейкоцитах, мкМ	в плазме крови, пМ		в лейкоцитах, пмоль/г белка	
Больные бронхиальной астмой	45	$22,04 \pm 1,98^*$	$1,17 \pm 0,03$	$0,98 \pm 0,01^*$	$4,72 \pm 0,54^*$	$9,11 \pm 0,38^*$	$4,88 \pm 0,21^*$	$6,81 \pm 0,29^*$
Здоровые дети	25	$9,84 \pm 0,97$	$1,15 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,02$	$12,77 \pm 1,13$	$6,45 \pm 0,58$	$11,23 \pm 0,82$	$3,92 \pm 0,25$

Примечание. Звездочка — достоверность различий показателя по сравнению с данными у здоровых детей ($p < 0,001$).

ных. Так, нами установлена зависимость указанных изменений содержания цАМФ и цГМФ в лейкоцитах от повышенного уровня КМ ($r_1 = -0,65$, $r_2 = +0,54$ соответственно) и значительного преобладания Ca^{2+} в этих форменных элементах крови ($r_1 = -0,82$, $r_2 = +0,64$ соответственно). При этом не отмечено изменений концентрации Ca^{2+} в плазме крови больных по сравнению с таковой в контрольной группе. Дисбаланс в содержании КМ и Ca^{2+} в лейкоцитах у обследованных детей зависел от тяжести заболевания и длительности приступа, что подтверждается наличием тесной корреляционной связи высокого уровня КМ и Ca^{2+} в клетках с указанными клиническими проявлениями заболевания (табл. 2).

Отмечена также зависимость динамики биохимических параметров от состояния сердечно-сосудистой системы. Выявлена достоверная связь изменений уровня КМ и Ca^{2+} в лейкоцитах таких больных по сравнению со здоровыми детьми. Данные исследования содержания цАМФ и цГМФ у детей с нарушением контрактильной способности миокарда свидетельствуют о значительном снижении функции аденилатциклазной системы и выраженном биосинтезе цГМФ. Как было показано ранее [3], отклонения в показателях системы ЦН у детей при астматическом статусе без повреждения миокарда были аналогичны таковым у больных в приступном периоде АБА, осложненной изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако у последних степень выраженности этих изменений была наибольшей.

Важным и во многом определяющим звеном в генезе бронхиальной астмы являются изменения в метаболическом статусе и процессах его регуляции. Отмеченная рядом авторов [1, 4, 14] в приступном периоде АБА гормонально-медиаторная диссоциация может явиться основой для сдвигов в системе вторичных внутриклеточных посредников. Следует отметить, что выявленные у детей в периоде обострения бронхиальной астмы отклонения в системе ЦН не только свидетельствуют о выраженности таких фаз аллергического процесса, как выработка антител, выделение медиаторов аллергии, бронхоспазм, но и служат причиной нарушений процессов регуляции клеточного метаболизма. Так, увеличение внутриклеточного уровня Ca^{2+} возможно благодаря усиленному его поступлению в клетки-мишени (гладкомышечные, тучные и др.), чему способствует обнаруженное у больных АБА повышение концентрации цГМФ; в то же время снижение содержания цАМФ ограничивает выход этого катиона из клетки. Накопление ионов Ca^{2+}

в клетке ведет к усилению контакта его с сократительными белками, что в свою очередь способствует бронхоспазму [13].

Следствием нарушения уровня Ca^{2+} в клетке могут быть процессы, влияющие на состояние ее ферментных систем. Так, избыток этого катиона в клетке ведет к повышенному образованию КМ, который реализует свое действие через специфические протеинкиназы. Последние, усиливая процессы фосфорилирования, способствуют образованию дополнительных кальциевых каналов, интенсифицируя тем самым механизм удаления цитозольного кальция [11]. Кроме того, с помощью КМ активируется механизм регуляции содержания Ca^{2+} в клетке посредством увеличения как максимальной активности Ca^{2+} -АТФазы, так и сродства этого фермента к Ca^{2+} [8, 15]. При этом обнаруженное у детей в приступном периоде АБА повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} активирует мембранную Ca^{2+} -АТФазу, которая вытесняет Ca^{2+} во внеклеточное пространство, способствуя тем самым понижению его концентрации, что является примером реализации контроля с помощью обратной связи. Под влиянием высоких концентраций КМ восстанавливается количество функционирующих β -адренорецепторов, вследствие чего реализуются компенсаторные процессы, направленные на усиление интенсивности адренореактивности. Не исключено, что сбалансированное взаимодействие клеточных регуляторных эффектов КМ является одним из факторов, который может препятствовать развитию приступов бронхиальной астмы.

Выявленная у детей с АБА зависимость изменений в системе КМ— Ca^{2+} от степени снижения сократительной способности миокарда указывает на связь этой системы с нарушениями регуляции внутриклеточного метаболизма в миокарде у таких больных. Патогенетическая цепь повреждений сократительной функции сердечной мышцы определяется последовательностью нейрогуморальных, клеточных и молекулярных сдвигов, которые приводят к нарушению таких фи-

Таблица 2

Корреляционные связи между уровнем Ca^{2+} и КМ в лейкоцитах при различном течении бронхиальной астмы у детей

Клиническая характеристика бронхиальной астмы	
Форма заболевания:	
среднетяжелая	+0,58
тяжелая	+0,71
Длительность приступного периода, ч:	
2	+0,52
48	+0,80

физиологических механизмов, как сопряжение возбуждения и сокращения, расслабление и сокращение миокарда. Можно полагать, что депрессия сократительной функции миокарда в приступном периоде бронхиальной астмы может быть вызвана длительной гипоксией, оказывающей существенное влияние на структуру и функцию клетки [10]. Выраженный дефицит АТФ приводит к нарушению мембранного транспорта Ca^{2+} , Na^+ , K^+ [2, 5]. Значительное увеличение внутриклеточного кальциевого пула вызывает снижение чувствительности саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов к триггерному действию Ca^{2+} . Свободный Ca^{2+} образует преципитаты в цитозоле клетки, нарушая тем самым процессы сопряжения возбуждения с сокращением, и становится причиной уменьшения контрактильной функции миокарда [2, 17]. Повреждение биомембран и избыток Ca^{2+} в клетке в условиях гипоксии оказывают отрицательное влияние на процессы окисления и окислительного фосфорилирования. Не исключено, что возможной причиной снижения процессов расслабления сердечной мышцы у таких больных являются нарушения в системе гликолиза и резкое падение уровня глюкозы в миокарде [9, 16]. Отмеченное у детей с угнетением сократительной функции миокарда повышение внутриклеточного уровня КМ может играть важную роль в регуляторных механизмах, направленных на генерацию силы сердечных сокращений. При этом активации сокращения миофибрилл компенсаторно могут способствовать мобилизация гликолиза, ингибирование ресинтеза гликогена, увеличение потребления кислорода, что обеспечивается повышенными концентрациями КМ и может предотвратить развитие сердечной недостаточности в периоде приступов бронхиальной астмы.

Таким образом, нарушения в комплексе $\text{КМ}-\text{Ca}^{2+}$, в определенной мере индуцированные ЦН, выявленные у детей в приступном периоде АБА, сопровождающейся изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, свидетельствуют о существенной роли этих биологически активных веществ в патогенетической цепи возникновения и формирования приступа удушья и в значительной степени определяют состояние сократительной функции миокарда. Адаптивный характер изменений уровня КМ может способствовать реализации внутриклеточных регуляторных процессов, направленных на уменьшение повреждающих эффектов органов и тканей у больных с указанным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергические болезни у детей / Под ред. М. Я. Студеникина, Т. С. Соколовой.— М., 1986.— С. 212.
2. Антипенко А. Е., Свидерская Е. В., Лыздова С. Н. // *Вопр. мед. химии.*— 1985.— № 4.— С. 70—73.
3. Баканов М. И., Середа Е. В., Мусаев А. Т. // *Циклические нуклеотиды и их роль при бронхолегочной патологии у детей.*— Ташкент, 1989.— С. 95.
4. Балаболкин И. И. // *Бронхиальная астма у детей.*— М., 1985.— С. 175.
5. Векслер В. И. // *Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра.*— 1987.— № 1.— С. 72—75.
6. Вельтищев Ю. Е., Юрьева Э. А., Воздвиженская Е. С. // *Вопр. мед. химии.*— 1987.— № 2.— С. 2—9.
7. Куликов В. Ю. // *Бюл. Сиб. отд. АМН СССР.*— 1985.— № 5.— С. 58—65.
8. Орлов С. Н. Кальмодулин.— М., 1987.— С. 212.

9. Bricknell O. L., Davies P. S., Opie L. H. // *J. molec. cell. Cardiol.*— 1981.— Vol. 13.— P. 941—945.
10. Cavieser J. D. // *J. Physiol. (Lond.).*— 1986.— Vol. 377.— P. 85.
11. Elz J. S. // *Amer. J. Cardiol.*— 1989.— Vol. 63, N 10.— P. 713.
12. England P. J. // *Biochem. Soc. Trans.*— 1988.— Vol. 16, N 4.— P. 503—505.
13. Graff-Lonnevig V., Kedein G. // *J. Allergy.*— 1985.— Vol. 76, N 1.— P. 59—63.
14. Massicof J. G., Cohen S. G. // *Ibid.*— 1986.— Vol. 78, N 5.— P. 954—958.
15. Means A. R., Lagace L., Gueriero V. // *J. Cell Biochem.*— 1982.— Vol. 20, N 4.— P. 317—330.
16. Morano J., Bache-Stolz C., Kalus A., Ruegg J. C. // *Basic. Res. Cardiol.*— 1988.— Vol. 83, N 4.— P. 350—359.
17. Triggler D. J. // *Brit. J. clin. Pharmacol.*— 1985.— Vol. 20.— P. 213—219.

Поступила 18.12.90

SECONDARY INTRACELLULAR MEDIATORS AND THEIR REGULATING EFFECTS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA ATTACK AND HEART FAILURE

M. I. Bakanov, T. V. Bershova, I. I. Balabolkin, A. A. Gerasimov, I. L. Mikhailova

Institute of Pediatrics, Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow

Components of the intracellular mediators system: calmodulin in leukocytes, Ca^{2+} and cyclic nucleotides in leukocytes and blood plasma were studied in children with attack of bronchial asthma and heart failure. Alterations in content of these biologically active substances correlated with clinical manifestations of bronchial asthma: severity of the disease, duration of the attack, contractile activity of myocardium. Calmodulin, Ca^{2+} and cyclic nucleotides were demonstrated to be involved in development of the asthmatic attack. Alterations in the system calmodulin- Ca^{2+} were related to adaptation and contributed to realization of regulating effects responsible for a decrease of impairments in tissues.

УДК 612.82.015.1:577.152.143].612.66].019.599.323.4

Н. Н. Войтенко

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ МОНОАМИНОКСИДАЗ МОЗГА МЫШЕЙ ЧЕТЫРЕХ ЛИНИЙ

Институт цитологии и генетики СО АН СССР, Новосибирск

Возрастная зависимость изменений активности моноаминоксидазы [(MAO) амин: кислород оксидоредуктаза (дезаминирующая) (содержащая флавын) КФ 1.4.3.4] у животных и человека четко установлена [1, 9, 10, 12, 14, 16, 17, 19]. Полагают [3], что повышающаяся активность MAO Б при старении является причиной гибели дофаминовых нейронов, дофаминдефицитного состояния, ослабления дофаминергических влияний. Понижение активности MAO Б в головном мозгу стареющих особей депренило — специфическим ингибитором MAO Б, препятствовало гибели дофаминовых нейронов, возрастозависимому снижению физиологических функций, включая депрессию, половую активность, координацию движений, а также пролонгировало жизнь [18]. Наряду с этим известно, что скорость потери нейронов головного мозга непостоянна на протяжении всей жизни, а продолжительность жизни нейронов головного мозга коррелирует с продолжительностью жизни организма [13, 15]. Вместе с тем известна асинхронность созревания MAO типов А и В моз-