

8. Циркина В.И. и др. // Доклады РАН, 1997. Т.352, № 1. С. 124-126.

9. Watanabe M, Okada T. // Mol Cell Biochem. 2003. Vol.248, №1-2. P. 209-15.

Таблица 1. Средняя амплитуда вызванных сокращений миокарда крысы (в % к фону, $M \pm m$) при воздействии адреналина ($5,5 \times 10^{-7}$ М), лизофосфатидилхолина (10^{-5} М) и различных концентраций гистидина, триптофана и тирозина

Концентрации аминокислот (М)	n	Тестирования адреналином, $5,5 \times 10^{-7}$ М			
		1	2	3	4
		Адр	Адр+ЛФХ	Адр + ЛФХ+АК	Адр
Гистидин					
$1,3 \times 10^{-5}$	11	136,7 \pm 6,2*	101,6 \pm 7,7 ^a	131,2 \pm 10,4 ^{b*}	123,8 \pm 5,7 ^{a*}
$1,3 \times 10^{-4}$	11	123,8 \pm 5,7*	98,6 \pm 5,9 ^a	121,5 \pm 7,3 ^{b*}	114,7 \pm 3,9 ^{a*}
$1,3 \times 10^{-3}$	11	114,7 \pm 3,9*	101,4 \pm 3,5 ^a	119,5 \pm 5,3 ^{b*}	126,1 \pm 5,6 ^{b*}
Триптофан					
5×10^{-6}	10	158,0 \pm 17,8*	102,0 \pm 8,1 ^a	121,9 \pm 8,9 ^{ab*}	123,3 \pm 9,3*
5×10^{-5}	10	123,3 \pm 9,3*	100,0 \pm 3,4 ^a	118,7 \pm 5,3 ^{b*}	134,1 \pm 8,5 ^{b*}
5×10^{-4}	10	134,1 \pm 8,5*	96,5 \pm 5,0 ^a	117,9 \pm 5,8 ^{b*}	137,7 \pm 11,7 ^{b*}
Тирозин					
$1,1 \times 10^{-5}$	11	143,7 \pm 11,69*	101,28 \pm 5,40 ^a	129,35 \pm 6,99 ^{ab*}	123,37 \pm 5,19 ^{b*}
$1,1 \times 10^{-4}$	11	123,37 \pm 5,19*	94,77 \pm 8,08 ^a	113,21 \pm 7,47 ^b	131,71 \pm 5,85 ^{bc*}
$1,1 \times 10^{-3}$	11	131,71 \pm 5,85 ^{bc*}	88,21 \pm 5,73 ^{ca}	100,97 \pm 6,39 ^{ab}	142,37 \pm 8,19 ^{bc*}

Примечание: Различия достоверны ($p < 0,05$) с исходным уровнем (*), с 1-м (^a), 2-м (^b) и 3-м (^c) тестированием адреналина (по критерию Уилкоксона)

Таблица 2. Величина ($M \pm m$) тонического сокращения циркулярных полосок почечной артерии коровы (в мН и в % к 1-му этапу) на фоне обзидна ($3,5 \times 10^{-6}$ М, Обз) при воздействии адреналина (Адр, $5,5 \times 10^{-7}$ М), лизофосфатидилхолина (10^{-5} М, ЛФХ) и трех аминокислот (АК) - гистидина, триптофана и тирозина

Аминокислота (АК), 10^{-5} г/мл	n	Этапы эксперимента					
		1		2		3	
		Адр+Обз		Адр+Обз+ЛФХ		Адр+Обз+ЛФХ+АК	
		мН	мН	%	мН	%	
Гистидин	47	19,7 \pm 1,8	8,8 \pm 1,2*	38,5 \pm 5,5*	14,6 \pm 1,4*#	88,9 \pm 12,8#	
Тирозин	29	16,1 \pm 0,7	3,7 \pm 0,6*	24,0 \pm 4,0*	10,2 \pm 1,1*#	59,8 \pm 7,4*#	
Триптофан	24	17,5 \pm 1,1	5,3 \pm 1,0*	29,6 \pm 4,8*	14,7 \pm 1,7*#	78,2 \pm 12,1*#	

Примечание: различия с 1-м (*) и со 2-м этапом (#) достоверны ($p < 0,05$), по критерию Стьюдента

АКТИВАЦИЯ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ – ЭФФЕРЕНТНОЕ ЗВЕНО ДЕЗИНТЕГРАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Чеснокова Н.П., Романцов М.Г., Бизенкова М.Н.,
Невважай Т.А., Бизенков К.А.

*Саратовский государственный медицинский
университет*

Как известно, гипоксия – типовой патологический процесс, осложняющий течение различных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, определяющий в значительной мере тяжесть течения патологии и ее исход [4,6,10].

Острая гипоксия может носить экзогенный и эндогенный характер, возникать в процессе развития обструктивных и рестриктивных форм дыхательной недостаточности, как следствие нарушения нервной и гуморальной регуляции дыхания, системных или локальных нарушений

гемодинамики, микроциркуляции, утилизации кислорода в тканях и т.д.

В последние годы в связи с возникновением экстремальных, экологических и социально-политических ситуаций, все большее значение приобретает целесообразность исследования патогенеза метаболических расстройств при экзогенной гипоксической гипоксии, а также выявление принципиальных возможностей их медикаментозной коррекции с использованием антигипоксантов, антиоксидантов, мембранопротекторов [7].

Результаты проведенных нами ранее исследований [1] убедительно свидетельствуют о том, что в условиях экспериментальной острой экзогенной гипоксической гипоксии у белых мышей возникало резкое увеличение содержания гидроперекиси липидов (ГПЛ) и МДА в тканях коры головного мозга при одновременном снижении активности каталазы.

Целью настоящего исследования явилась дальнейшая оценка характера и механизмов раз-

вития метаболических расстройств у экспериментальных животных при острой гипоксической гипоксии по ряду интегративных показателей содержания в крови продуктов липопероксидации, а также активности антиоксидантной системы крови.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 240 беспородных белых мышах, включающих 2 группы наблюдения: контрольную и с острой гипоксической гипоксией. Каждая группа была разделена на 8 подгрупп, включающих по 15 мышей в каждой, для определения соответствующих метаболических параметров.

Изучены следующие показатели:

- об активности процессов липопероксидации судили по уровню содержания в крови ГПЛ и МДА, определяемых общепринятыми спектрофотометрическими методами исследования [3,9];

- о состоянии ферментного звена антиоксидантной системы крови судили по активности СОД и каталазы, определяемых соответственно спектрофотометрическими методами исследования в модификации Fried R. et al., 1975; Conen S. et al., 1970.

- одновременно определяли содержание в крови витамина Е [2], уровень общих сульфгидрильных групп (-SH-) групп [11], перекисную резистентность эритроцитов [8].

Интегративным показателем состояния аутоинтоксикации явилось определение молекул средней массы (МСМ) в крови [5].

Результаты исследований были подвергнуты статистическому анализу с помощью программ Statistica 99 (Версия 5.5 А, «Statsoft, Inc», г. Москва, 1999); «Microsoft Excel, 97 SR-1» (Microsoft, 1997). Проведен расчет коэффициентов линейной корреляции.

Результаты и их обсуждение Проведенные исследования позволили выявить ряд закономерных вторичных неспецифических расстройств, развивающихся уже спустя 30 мин с момента развития острой гипоксической гипоксии: так, чувствительным критерием гипоксического синдрома явилось резкое увеличение содержания в крови ДК и МДА (табл.1).

Касааясь механизмов избыточного накопления продуктов липопероксидации в крови в условиях гипоксической гипоксии, необходимо отметить возможность развития блокады конечного звена дыхательной цепи в связи с дефицитом кислорода и соответственно разгрузки дыхательной цепи от постоянно пополняющих ее электронов за счет «утечки» электронов по пути следования к цитохромоксидазе. При этом возможно одноэлектронное восстановление кислорода на убихиноне с образованием супероксидного анион – радикала и перекиси водорода [4,7].

Образование супероксид – анион радикала в условиях гипоксии может быть связано и с усилением распада адениловых нуклеотидов, избы-

точного накопления ксантина и гипоксантина, усилением трансформации ксантидегидрогеназы в ксантиоксидазу с последующим образованием активных форм кислорода (АФК) в процессе метаболизма гипоксантина. В свою очередь, под влиянием АФК происходит отрыв атомов водорода от молекул полиненасыщенных жирных кислот, прежде всего, находящихся в α – положении по отношению в двойной связи, что приводит к перемещению этой двойной связи с образованием диенового конъюгата. При дальнейшей окислительной дегенерации клеточных структур возникает образование высокотоксичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – альдегидов, кетонов, спиртов [10].

В последующем представлялось целесообразным выяснить состояние ферментного и неферментного звеньев антирадикальной защиты клеток в условиях острой гипоксии, для чего исследованы активность СОД, каталазы, уровень витамина Е и общих SH – групп крови, а также перекисная резистентность эритроцитов (ПРЭ).

Как оказалось, активность СОД цельной крови при острой гипоксической гипоксии резко снижалась, в то время как активность каталазы возрастала (табл. 1).

Известно, что уровень активности внутриклеточных ферментативных антиоксидантных систем, в частности, СОД и каталазы, генетически детерминирован. Причем, избыточное накопление в клетках супероксидного анион – радикала или перекиси водорода сопровождается депрессией участков генома, ответственных за активность ферментов антирадикальной защиты клеток. В связи с этим очевидно, что обнаруженное нами возрастание активности каталазы носит адаптивно – компенсаторный характер в ответ на образование АФК [4,6,10].

Активированная в условиях острой гипоксии каталаза разлагает перекись водорода, в то же время окисленная в этой реакции каталаза функционирует как пероксидаза, субстратами действия которой могут быть этанол, метанол, формальдегид и другие доноры водорода.

Как известно, СОД существенно ускоряет дисмутацию супероксидного анион – радикала, в процессе которой образуется перекись водорода. Последняя восстанавливается до воды в основном при участии каталазы и глутатионпероксидазы [10].

Выявленный нами факт подавления активности СОД свидетельствует о быстром срыве генетически детерминированных механизмов адаптации и избыточном накоплении в условиях острой гипоксической гипоксии супероксидного анион – радикала. Последний относится к наиболее стабильным соединениям, обладает способностью диффундировать с места генерации через клеточные и внутриклеточные мембраны либо путем пассивной диффузии, либо по анионным каналам, вызывая цитотоксический эффект.

Как показали результаты проведенных нами исследований, характерным метаболическим признаком острой гипоксии является снижение содержания общих SH – групп в крови (табл. 1). Как известно, SH – соединения, к числу которых относятся глутатион, цистеин, цистин, метионин, отводиться ведущая роль в защите клеток от гидроксильного радикала [11].

Снижение содержания в крови SH – групп убедительно свидетельствует о быстроразвивающейся в условиях гипоксии абсолютной недостаточности антирадикальной защиты клеток.

Подтверждением этого положения является резкое снижение содержания витамина Е в сыворотке крови при гипоксической гипоксии. Витамин Е, как известно, имеет важное биологическое значение и определенные особенности метаболизма. Этот витамин жирорастворим, его основная локализация - гидрофобный слой биологических мембран, где он инактивирует, главным образом, радикалы жирных кислот [2].

Выявленный нами дефицит ферментного и неферментного звеньев антиоксидантной системы крови является одним из ведущих механизмов цитолиза клеток, в частности, эритроцитов. Об этом свидетельствует выраженное снижение осмотической резистентности эритроцитов и соответственно возрастание процента гемолизированных эритроцитов в условиях острой гипоксии (табл. 1).

Закономерным признаком аутоинтоксикации при острой гипоксии является увеличение содержания в крови молекул средней массы (500 – 5000Д), что свидетельствует об активации катаболических реакций, избыточным образованием продуктов распада клеток.

Выводы:

1. Развитие острой экзогенной экспериментальной гипоксической гипоксии сопровождается аутоинтоксикацией, интенсификацией процессов липопероксидации, избыточным накоплением в крови МСМ, цитотоксических метаболитов (МДА и ДК), уже через 30 мин с момента развития патологии.

2. Активация процессов липопероксидации, дестабилизации биологических мембран при острой гипоксической гипоксии связана с развитием недостаточности ферментного и неферментного звеньев антирадикальной системы крови, на что указывают дефицит витамина Е, снижение активности СОД, уровня SH – групп крови, снижение перекисной резистентности эритроцитов.

3. Высокочувствительными информативными критериями развития метаболических расстройств при острой гипоксической гипоксии и оценки эффективности терапии являются показатели содержания в крови МДА, ДК, SH – групп, витамина Е и активности СОД.

Таблица 1. Показатели состояния процессов липопероксидации и активности антиоксидантной системы крови при острой экспериментальной гипоксической гипоксии

Группы наблюдения Исучаемые показатели	Контроль	Гипоксия (без медикаментозной коррекции)	
	М±m	М±m	p
Малоновый диальдегид (МДА), мкмоль/мл	3,42±0,062	6,785±0,3747	p<0,001
Гидроперекиси липидов (ГПЛ), ед/мл цельной крови	3,46±0,074	5,53±0,164	p<0,001
МСМ, ед. экс. сыворотка крови	0,23±0,004	0,264±0,0016	p<0,001
SH-группы, ммоль/л, кровь	2,27±0,073	0,95±0,057	p<0,001
Каталаза, мкЕ/л, цельная кровь	2,91±0,083	4,58±0,253	p<0,001
Супероксиддисмугаза (СОД), ед/мл, цельная кровь	415,9±10,06	351,5±18,85	p<0,001
ПРЭ, у.е.	1,64±0,092	2,23±0,129	p<0,005
Витамин Е, у.е., сыворотка крови	24,71±1,102	17,87±1,054	p<0,001

Примечание: n - во всех группах наблюдения – 16, p – рассчитано по отношению к контролю;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бизенкова М.Н., Романцов М.Г., Чеснокова Н.П. Метаболические эффекты антиоксидантов в условиях острой гипоксической гипоксии / *Фундаментальные исследования*. – 2006. – №1. – С. 17-22.
2. Габриэлян Н.И. Методы определения витамина Е в сыворотке крови / Н.И. Габриэлян, Э.Г. Левицкий, О.И. Щербакова // *Тер. архив*. – 1983. - №6. – С. 76 – 78.
3. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мешкорудная // *Лаб. дело*. – 1983. - №3. – С. 33-35.
4. Зайцев В.Г., Закревский В.И. Методологические аспекты исследований свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // *Вестник Волгоградской медицинской академии (ВМА; Тр., т. 54, вып. 4)* – Волгоград, 1998. – С. 49-53.
5. Ковалевский А.Н. Замечания по скрининговому методу определения молекул средних масс / А.Н. Ковалевский, О.Е. Нифантьев // *Лаб. дело*. – 1989. – №10. – С. 35-39.
6. Патологическая физиология и биохимия: Учебное пособие для ВУЗов / - М.: Издательство «Экзамен». 2005. – 480с. – с.140-151.
7. Петрович Ю. А., Гуткин Д. В. Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. -1986. -N 5. -С. 85-92.
8. Покровский А.А. К вопросу о перекисной резистентности эритроцитов / А.А. Покровский, А.А. Абрамов // *Вопр. питания*. – 1964. - №6. – С. 44-49.
9. Суплонов С.Н. Суточные и серозные ритмы перекисей липидов и активности супероксиддисмутазы в эритроцитах у жителей средних широт и Крайнего Севера / С.Н. Суплонов, Э.Н. Баркова // *Лаб. дело*. – 1986. - №8. – С. 459 – 463.
10. Типовые патологические процессы / Н.П. Чеснокова: Монография // Издательство Саратовского медицинского университета. 2004. – 400 с. - С. 132-136.
11. Фоломеев В.Ф. Фотоколориметрические ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови / В.Ф. Фоломеев. // *Лаб.дело*. – 1981. - №1. – С. 33-35.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КАК
ФАКТОР КЛИНИЧЕСКОГО
ПАТОМОРФОЗА ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ В
ЭНДЕМИЧЕСКОМ ОЧАГЕ ОПИСТОРХОЗА**

Шлычков А.В., Черба А.Р., Ратынская И.А.
*Омская государственная медицинская академия,
Западно-Сибирский медицинский центр
Федерального Агентства Росздрава РФ
Омск, Россия*

Цель работы – дать оценку нарушений микрогемодикуляции (МГЦ) в малом круге кровообращения у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) как одного из патогенетических факторов возникновения клинического патоморфоза этого заболевания у населения эндемического очага описторхоза и значимость дегельминтизации как условия коррекции нарушений микроциркуляторного гомеостаза.

Объектом исследования стали 90 больных ХОБЛ, ассоциированных с описторхозной инвазией (основная группа наблюдений), средний возраст которых составил $56,17 \pm 8,26$ лет, 40 больных ХОБЛ без инвазии со средним возрастом $53,43 \pm 7,18$ и две контрольных группы. Первая контрольная группа (I) состояла из 20-и больных хроническим описторхозом, с исключёнными факторами риска и явными проявлениями ХОБЛ, и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Вторая группа наблюдений (II) – 20 практически здоровых лиц, проживающих в регионе исследования не менее 5-и лет, в возрасте от 30-и до 45-и лет.

Верификация диагноза осуществлялась на основании критериев Федеральной программы «Хронические обструктивные заболевания лёгких» МЗ РФ, Всероссийского научного общества пульмонологов(1998) и клинических рекомендаций Всероссийского пульмонологов (2003). Описторхозная инвазия подтверждалась гельминтологически по данным копроовоскопии и/или при обнаружении яиц гельминтов в дуоденальном аспирате.

Методы исследования включали данные анамнеза заболевания, эпидемиологических факторов, детального функционального обследования, необходимого набора лабораторных и инструментальных исследований, согласно диагностического стандарта по ХОБЛ и разработанного в клинике ЗСМЦ Росздрава РФ протокола обследования больных с хроническим описторхозом. Исследование респираторной функции проводилась на компьютерном спирографе «Flowscreen» (Jaeger, Германия). Определялись объёмы и скоростные показатели, обратимость бронхиальной обструкции в пробе с ингаляционными бронходилататорами. Посредством пикфлоуметрии проводилась оценка суточной вариабельности брон-