

А. Т. Симонян

Об обмене глутатиона при малярии

Глутатион представляет собой одно из звеньев окислительно-восстановительной системы и играет громадную роль в анаэробных процессах и в механизме дыхания тканей животного организма. Исключительно велика роль глутатиона в процессах обмена веществ. Вопрос о том, где продуцируется глутатион, полностью не разрешен. Некоторые авторы приписывают эту роль надпочечникам или печени, исходя из того, что эти органы наиболее богаты им. Кроме того, у животных при экстирпации означенных органов количество глутатиона резко падает.

Значительный интерес привлекает к себе глутатион и его количественные колебания при малярии. Интерес этот объясняется тем, что при малярии имеет место дефицит эритроцитов—гемоглобина, переносчиков кислорода к клеткам организма и поражение органов и систем, наиболее богатых глутатионом или имеющих некоторое отношение к образованию глутатиона. Вопросом глутатиона при малярии занимался целый ряд авторов, которые находили определенные отклонения в содержании глутатиона в крови и, в связи с этим, установили сдвиги в окислительно-восстановительных процессах.

В пропедевтической терапевтической клинике Ереванского медицинского института (зав. клиникой действительный член АМН СССР и АН Арм. ССР проф. Л. А. Оганесян) нами был предпринят ряд исследований относительно содержания глутатиона в крови при малярии с учетом клинической формы и стадии заболевания. Пользовались мы в своей работе методом Вудворда и Фрея. Метод этот удобен тем, что позволяет учитывать все формы глутатиона—общий, восстановленный, окисленный.

Первая серия наблюдений охватывает больных с примарной малярией (16 человек). Определение трех форм глутатиона производилось главным образом при пароксизме и повышенной температуре, и в ряде случаев указанные ингредиенты определялись в крови после некоторого улучшения или выздоровления.

Почти во всех случаях примарной малярии в стадии пароксизмов мы получили уменьшение общего глутатиона в крови. Только в 4 случаях цифры общего глутатиона приближались к норме.

Определение восстановленного глутатиона в крови оказалось пониженным как в абсолютном количестве, так и по отношению к общему глутатиону и составило 85%; в ряде случаев снижение было весьма резким. Что касается содержания окисленного глутатиона в венозной крови, в абсолютных цифрах количество его не дало значительных изменений, но, по сравнению с цифрами редуцированного глутатиона, количество окисленного имеет явную тенденцию к нарастанию. Несмотря на наличие

довольно значительной анемии, нами не было отмечено особого изменения со стороны коэффициента Габбе. Таким образом, при примарной малярии мы установили абсолютное уменьшение общего глутатиона и особенно восстановленного, с нормальным содержанием глутатиона в каждом эритроците.

В двенадцати случаях примарной малярии определение трех форм глутатиона было произведено повторно в ходе лечения и улучшения общего состояния. В этих случаях с улучшением качества крови и нормализации температуры, количественное содержание общего и восстановленного глутатиона повышалось, а в некоторых приблизилось к норме. Общий глутатион был установлен в пределах 22—38,4 мг%, восстановленный — в пределах 18,8—36 мг%, а окисленный — в пределах 1—3,5 мг%.

Вторая серия наблюдений охватывала коматозных больных (10 чел.). Эта группа дала особенно резкое отклонение от нормы в содержании глутатиона. Количество общего глутатиона снизилось, достигло в среднем из 10 определений 17,7 мг% при колебаниях от 14,6 до 21 мг%; количество восстановленного глутатиона оказалось равным в среднем 12,6 мг% при колебаниях от 10,2 до 15,2 мг%; окисленный дал в среднем 4,4 мг%, что по отношению количества общего глутатиона составляет приблизительно 25—28%. Значительное падение содержания общего и, особенно, восстановленного глутатиона трудно объяснить анемией, так как последняя у коматозных больных оказалась менее выраженной, чем у больных с примарной малярией, что определяется также вычислением коэффициента Габбе; последний оказался в большинстве случаев ниже нормы.

Повторное определение глутатиона в венозной крови дало различные результаты в зависимости от исхода. В случаях, закончившихся благоприятно, количество общего и восстановленного глутатиона значительно увеличилось, хотя и не достигло нормальных цифр; количество окисленного глутатиона довольно заметно уменьшилось по сравнению с первым определением, составляя 7—8% общего глутатиона. В случаях с летальным исходом, определение, произведенное в день смерти, выявило еще большее падение содержания глутатиона; общий глутатион снизился до 12—14,6 мг%, восстановленный до 8—9,6 мг%. Ни при какой другой форме такого резкого снижения глутатиона мы не наблюдали. Исследование показало, что количество окисленного глутатиона увеличилось как абсолютно, так и особенно по отношению к восстановленному глутатиону, составляя около 30% общего глутатиона.

Третью группу обследуемых больных составили случаи затяжной малярии и метамалерийных заболеваний, характеризующиеся клинически поражением печени, селезенки и выраженной анемией (24 человека).

Исследование показало, что при затяжной малярии и метамалерийных заболеваниях имеется снижение содержания глутатиона в венозной крови. У 18 больных количество общего глутатиона оказалось равным в среднем 23 мг% (пределы колебаний 16—30,5 мг%), восстановленного 18,7 мг% (пределы колебаний 13,2—28 мг%), окисленного — 4,3 мг% (пределы колебаний 1,8—8 мг%). Более резкое снижение глута-

тиона в крови было отмечено нами в терминальном периоде болезни. Исследование, произведенное в 6 случаях означенной формы, показало, что количество общего глутатиона снизилось в среднем до 17,8 мг% (при колебаниях 12,8—44 мг%), восстановленного до 12,8 мг% (при колебаниях 7,2—9,8 мг%). Что касается окисленного глутатиона, последний оказался по сравнению с восстановленным значительно повышенным, составляя 27—30% общего глутатиона.

Суммируя результаты исследований, полученных при различных клинических формах малярии, приходится отметить, что во всех случаях сдвиг в содержании глутатиона характеризуется уменьшением общего и восстановленного глутатиона, выраженного в различной степени. Этот дефицит глутатиона зависит от целого ряда факторов, имеющих место при малярии, в первую очередь, от состояния механизмов, регулирующих обмен и, органов, продуцирующих глутатион или являющихся депо для глутатиона, и от степени анемии.

Инфекционно-интоксикационному агенту, как фактору, влияющему на окислительно-восстановительные процессы в организме и, в частности, на уровень глутатиона крови, принадлежит довольно большое место. Это находит свое подтверждение в исследованиях, произведенных при первичной малярии, где было установлено уменьшение в периоде пароксизма и особенно при малярийной коме. Такое уменьшение глутатиона зависит от угнетения окислительно-восстановительных процессов, причем степень угнетения находилась в прямой зависимости от выраженности распада тканей и интоксикации. Однако продукты распада, действующие токсически, оказывают влияние на окислительно-восстановительные процессы не только непосредственно, но и через нервную систему, ибо трудно представить себе быстрые сдвиги в химизме без участия нервного влияния. В вопросе механизма нарушения окислительно-восстановительных процессов определенное патогенетическое значение может иметь и фактор аллергический. При малярийном пароксизме или малярийной коме, очевидно, происходит повышенное потребление редуцирующих веществ при реакции антиген—антитело, особенно при гиперергической реакции, что вызывает уменьшение глутатиона; в результате повышенного потребления редуцирующего вещества и его нехватки развиваются патологические аллергические явления.

В синтезе глутатиона печень играет, повидимому, большую роль. При первичной малярии и, особенно, при коме наиболее выраженное падение количества глутатиона в крови нами было отмечено в случаях, где инфекция и интоксикация сопровождались более выраженными явлениями недостаточности печени. Однако уменьшение глутатиона должно рассматриваться не только вследствие понижения производства его из-за функциональной неполноценности печеночной клетки, но и с учетом среды, необходимой для нормального течения каталитических процессов. Последнее обстоятельство касается в первую очередь взаимодействия глутатиона и гликогена в печени.

Некоторые авторы, изучая взаимодействие между процессом гликолиза и глутатионом, пришли к выводу, что гликолиз в крови непосред-

ственно связан с сохранением концентрации восстановленного глутатиона. Другие исследования установили, что при желтухах падение глутатиона шло параллельно обеднению печени гликогеном. Такая патологическая ситуация имеет место при малярии, т. е. подавление гликолиза и уменьшение восстановленного глутатиона за счет окисления его в дисульфидную форму.

Уменьшение количества глутатиона с параллельным уменьшением количества эритроцитов, в которых главным образом и находится глутатион,—процесс закономерный и не зависит от причин, вызвавших анемию. Однако при повторных кровопусканиях рядом авторов было отмечено повышение глутатиона как в крови, так и в органах. Анемия, вызванная исследователями путем повторных кровопусканий, представляла особую форму на фоне здорового и нормально функционирующего организма без наличия патоморфологических изменений со стороны внутренних органов и потому данные могут не во всем соответствовать результатам, полученным при определении глутатиона в случаях анемии, являющихся в большинстве случаев вторичными при различных патологических состояниях органов, систем и тканей. Анемия при малярии является следствием целого ряда условий, в основе которых лежат патологические факторы и которые в свою очередь могут оказывать определенное влияние на окислительно-восстановительные процессы. Поэтому уменьшение глутатиона при примарной малярии выражено более значительно в периоде пароксизма и зависит не только от уменьшения количества эритроцитов и не от малого обнаружения его, а от малого производства. В связи с этим возникает вопрос о вероятности угнетения органов, продуцирующих глутатион, и угнетения процессов восстановления глутатиона. За большое угнетающее значение инфекции и интоксикации говорит тот факт, что при ликвидации этих условий, под влиянием лечения, довольно быстро нарастало количество глутатиона и, наоборот, прогрессивное нарастание интоксикации, с поражением органов и угнетением всех функций, при коме сопровождалось исключительно резким уменьшением количества глутатиона при том же количестве эритроцитов, что вызвало снижение коэффициента Габбе.

Дальнейшие исследования, произведенные у больных с затяжной малярией и с метамаларийными заболеваниями, показали, что количество глутатиона в большинстве случаев уменьшено. Это уменьшение глутатиона не является следствием инфекции, ибо последняя отсутствует или же во всяком случае не является ведущей в клинической картине болезни. Причину понижения глутатиона следует искать в тех органо-морфологических изменениях, которые характеризуют данную форму заболевания. Такими процессами являются нарушение кроветворения и анемия с поражением ряда паренхиматозных органов. Анемия наблюдалась почти во всех случаях и была выражена в различной степени: в 3 случаях количество эритроцитов было меньше одного миллиона, в 6 случаях количество эритроцитов находилось в пределах от одного до двух миллионов, в 8—от двух до трех миллионов, в остальных—количество эритроцитов было больше трех миллионов.

Сравнивая эти данные с показателями глутатиона в крови, можно отметить их прямую зависимость: чем меньше количество эритроцитов, тем ниже в крови содержание глутатиона, в частности восстановленного. Что касается содержания в крови окисленного глутатиона, то количество его по отношению к восстановленному увеличено; это обстоятельство должно рассматриваться как нарушение процесса восстановления глутатиона. При тяжелой малярии и метамаларийных заболеваниях мы имеем не только абсолютное уменьшение восстановленного глутатиона, но и уменьшение его в каждом эритроците, несмотря на наличие кислородного дефицита. Этот факт зависит при тяжелой малярии и метамаларийных заболеваниях от состояния органов депо и органов, имеющих отношение к производству глутатиона.

Действительно, наиболее выраженное уменьшение абсолютного количества глутатиона и отсутствие увеличения коэффициента Габбе наблюдались нами при тех клинических формах заболевания, где ведущим патологическим процессом было морфологическое изменение печени и селезенки и где преобладали явления общей дистрофии. При этих формах заболевания имеет место не только уменьшение производства глутатиона, но и нарушение окислительно-восстановительных процессов, что проявляется увеличением окисленного глутатиона. Эти процессы должны быть связаны с нарушением гликолиза, с нарушением всех обменных функций печени.

В ы в о д ы

1. Течение окислительно-восстановительных процессов при малярии нарушено, что проявляется количественным изменением содержания в крови одного из звеньев окислительно-восстановительной системы—глутатиона.

2. Исследование крови, произведенное при примарной малярии в периоде пароксизма, установило понижение общего глутатиона крови, главным образом за счет восстановленного. Количество окисленного глутатиона увеличено относительно восстановленного. Коэффициент Габбе особым изменениям не подвергался. В стадии ремиссии количество глутатиона в крови выравнивается, приближаясь к норме.

3. При коматозной малярии отмечается резкое падение глутатиона в венозной крови, преимущественно восстановленного. Количество окисленного глутатиона не изменяется в абсолютных цифрах, составляя 25—28% общего глутатиона. Коэффициент Габбе в большинстве случаев ниже нормы. Определение глутатиона, произведенное в предсмертном периоде, установило еще большее падение восстановленного глутатиона и увеличение окисленного. В случаях с благоприятным исходом восстановленный глутатион увеличивался, количество же окисленного в процентном отношении уменьшалось.

4. При тяжелой малярии и метамаларийных заболеваниях количество общего и восстановленного глутатиона в большинстве случаев

уменьшается, причем уменьшение это менее значительно при затяжной малярии и более значительно при метамаларийных заболеваниях.

5. Понижение глютамина зависит от угнетения процессов восстановления, угнетения органов, продуцирующих глютамин, и от уменьшения числа эритроцитов. Преобладание того или иного фактора зависит от формы и стадии малярии.

Пропедевтическая терапевтическая клиника
Ереванского медицинского института

Поступило 2 II 1954 г.

Ա. Տ. ՍԻՄՈՆՅԱՆ

ԳԼՈՒՏԱՄԻՆԻ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒՄԸ ՄԱԼԱՐԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա. Մ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Մենք մի շարք հետազոտություններ ենք կատարել մալարիայի ժամանակ արյան մեջ գլուտամինի պարունակության մասին, հաշվի առնելով հիվանդության կլինիկական ձևերը և ստադիան:

Մեր աշխատանքում մենք օգտվել ենք Վուդվորդի և Ֆրեյի մեթոդներով: Հետազոտությունը կատարվել է 50 հիվանդի վրա, որոնցից 16 հիվանդ պարոսիզմի ստադիայում գտնվող պրիմար մալարիայով, 10 հիվանդ կոմատոզ ձևով և 24-ը ձգձգվող մալարիայով և մետամալարիայի հիվանդություններով:

Պրիմար մալարիայի ժամանակ կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել ընդհանուր գլուտամինի նվազումը, առավելապես վերականգնվող հաշվին: Ռեմիսիայի ստադիայում գլուտամինի քանակը արյան մեջ հավասարվում է:

Կոմատոզ մալարիայի ժամանակ նկատվեց ընդհանուր և հատկապես վերականգնվող գլուտամինի ավելի զգալի նվազում, օքսիդացման ֆրակցիայի հարաբերական բարձրացման դեպքում: Տեմինալ շրջանում կատարված նշումները ցույց են տալիս գլուտամինի առավել շատ նվազում: Հաջող ընթացքի դեպքերում արյան մեջ գլուտամինի քանակն ավելանում է:

Ձգձգվող մալարիայի և մետամալարիային հիվանդությունների ժամանակ ընդհանուր և վերականգնվող գլուտամինի քանակը մեծ մասամբ նվազում է, ըստ որում ավելի զգալի կերպով՝ մետամալարիային հիվանդությունների ժամանակ:

Գլուտամինի նվազումը կախված է վերականգնման պրոցեսների թուլացումից, գլուտամին արտադրող օրգանների հյուսվածքի, և էրիտրոցիտների քանակի նվազումից: Այս կամ այն ֆակտորի դերակշռումը կախված է մալարիայի ձևից և ստադիայից: