

УДК 616.248:616.155

В. Г. АМАТУНИ, К. Г. КАРАГЕЗЯН, М. Д. САФАРЯН

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В МЕМБРАНАХ ЭРИТРОЦИТОВ И СДВИГИ В СОДЕРЖАНИИ α -ТОКОФЕРОЛА В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Изучена динамика изменений перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов по реакции с тиобарбитуровой кислотой, а также сдвиги в содержании α -токоферола в крови больных бронхиальной астмой в зависимости от тяжести, продолжительности и фазы заболевания.

Установлена временная характеристика фазности процесса адаптации больных бронхиальной астмой к перекисному окислению липидов и α -токоферолу. Обсуждается вопрос о роли про- и антиоксидантных систем в патогенезе бронхиальной астмы.

Исследования ряда авторов [1, 3] свидетельствуют о существенной роли тканевых про- и антиоксидантных систем организма в формировании механизмов адаптации и в назревании патогенеза стрессорных реакций. Учитывая, что приступ бронхиальной астмы является примером тяжелого стресса, изучение патогенеза этого заболевания в аспекте указанных неспецифических механизмов является проблемой актуальной и малоизученной.

Известно, что избыточное накопление продуктов окисления липидов сопровождается дестабилизацией мембран, повышением их проницаемости, накоплением в тканях ионов Ca , Na , приводящих к ряду расстройств, в том числе и к развитию отека [2]. При инфекционно-аллергической и атопической бронхиальной астме одним из механизмов острого нарушения бронхиальной проходимости является воспалительный отек слизистой бронха аллергического генеза. В связи с вышеизложенным изучение перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой заслуживает определенного внимания.

Пероксидации липидов противостоят мощные системы тканевых биоантиоксидантов, обуславливающих антиокислительную активность организма. Благодаря последней обеспечивается предохранение ненасыщенных липидов от вовлечения их в цепные реакции свободно-радикального окисления.

Известно существование двух систем перекисного окисления липидов: ферментативной системы, донатором электронов в которой является НАДФН₂-зависимая система перекисного окисления липидов.

(НЗП), и неферментативной системы, в которой в качестве источника электронов используется аскорбиновая кислота и ионы Fe—аскорбат-зависимая система перекисного окисления липидов (АЗП) [6].

В задачу настоящего исследования входило изучение динамики перекисного окисления липидов (в НЗП и АЗП) в мембранах эритроцитов, а также изменений в содержании α -токоферола в плазме крови у больных бронхиальной астмой в зависимости от тяжести, продолжительности и фазы заболевания. Мембраны эритроцитов крови изолировали методом осаждения по Limber [7] с использованием буфера, состоящего из смеси бикарбоната Na, этилендиаминтетраацетата и хлористого Na в качестве среды для последующего трехкратного промывания полученных мембран. Липидные перекиси в мембранах определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой, интенсивность окраски—спектрофотометрически при 535 нм. Данные рассчитывали на 1 мг белка [5]. Содержание α -токоферола в крови определяли флуориметрически по методу Duggan [4] с λ_{max} возбуждения при 295 нм и λ_{min} флуоресценции при 340 нм.

Было обследовано 65 больных, среди них мужчин было 20, женщин—45, из коих в возрасте до 30 лет было 18 человек, 31—40 лет—15, 41—50 лет—20, 51—60 лет—12; 52 больных страдали инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы, 3—атопической, а у 10 отмечался астматический бронхит.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых людей (доноров). При отборе больных на основании клинико-лабораторных электрокардиографических и рентгенологических исследований случаи с сопутствующим атеросклерозом исключались.

Помимо клинического обследования, в комплекс исследований больных входило изучение функции внешнего дыхания (методом спирографии с бронхолитической пробой), сбор аллергологического анамнеза и кожное тестирование. Больные были разделены на 4 группы: I—астматическое состояние (5 чел.), II—тяжелое течение заболевания (25 чел.), III—бронхиальная астма средней и легкой тяжести (25 чел.), IV—астматический бронхит (10). При этом учитывали фазу заболевания (активная фаза, состояние вне приступа и после курса лечения) и характер проводимого лечения (бронхолитики, отхаркивающие средства, антибактериальные и кортикостероидные препараты, физиотерапевтические процедуры, диетическое лечение). Как показали результаты проведенных наблюдений, в мембранах эритроцитов (всех групп больных и во всех фазах заболевания) отмечалось увеличение количества липидных перекисей как в НЗП, так и АЗП системах. Наиболее интенсивное проявление перекисного окисления липидов имеет место при астматическом состоянии ($16,2 \pm 0,9$) и в приступный период при тяжелом течении заболевания ($14,12 \pm 5,8$, табл. 1). Проведенные исследования позволили выявить прямую зависимость между нарастанием количества липидных перекисей в мембранах эритроцитов и ин-

тенсивностью клинических проявлений болезни в изученных группах по тяжести течения.

Изучение динамики изменений уровня липидных перекисей в активной фазе в зависимости от продолжительности болезни (рис. 1) обнаружило существование между ними прямой зависимости, что указывает на определенную фазность процесса и постепенное усиление перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов из года в год.

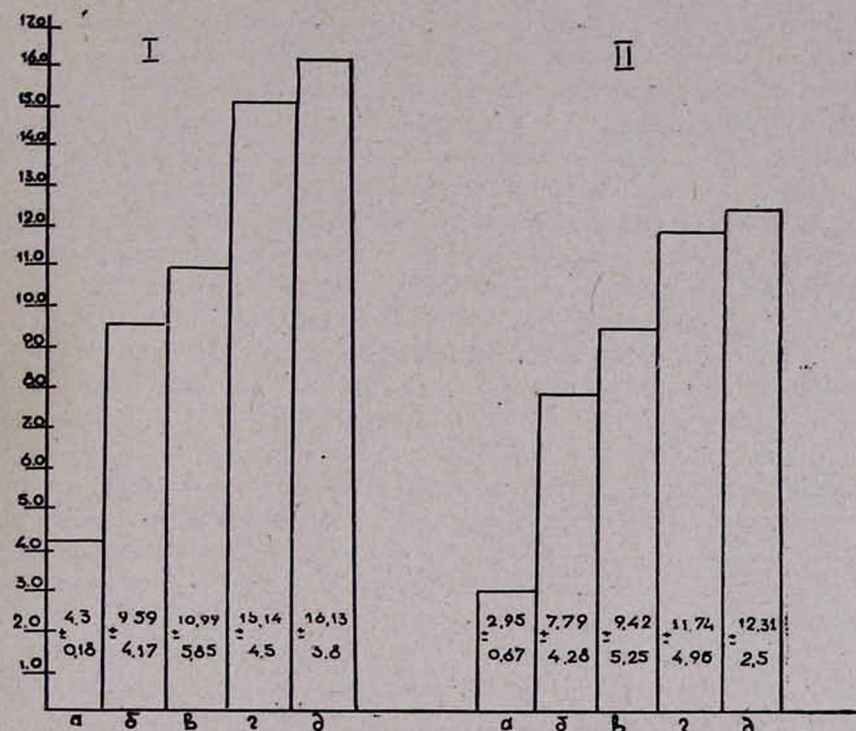


Рис. 1. Зависимость изменений липидных перекисей в мембранах эритроцитов в активной фазе в НЗП (I) и АЗП (II) от продолжительности заболевания. По оси абсцисс—продолжительность заболевания: а—контроль, б—до 2 лет, в—от 2 до 5, г—от 5 до 10, д—10 и более лет. По оси ординат—количество липидных перекисей (МДА).

Учитывая, что эритроцитарные мембраны могут рассматриваться в качестве примера клеточных мембран вообще, а также установленную нами связь перекисного окисления липидов с выраженностью клинических проявлений и давностью заболевания, можно с основанием утверждать, что интенсивность свободнорадикального окисления липидов служит адекватным отражением активности и глубины патологического процесса при бронхиальной астме.

С целью изучения механизмов усиления перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов при бронхиальной астме нами были предприняты исследования по изучению в крови тех же больных сдви-

гов в содержании α -токоферола—одного из главных компонентов антиоксидантной системы. Как следует из табл. 2, в целом содержание α -токоферола в крови больных бронхиальной астмой достоверно понижается по сравнению с контрольной группой; зависимость же содержания α -токоферола от тяжести клинических проявлений и последовательности изменений по фазам заболевания (установленная для количества липидных перекисей) не подвергается закономерным сдвигам. При этом бросаются в глаза заметные индивидуальные колебания в уровне этого антиоксиданта, превышающем в ряде случаев контрольную величину. При рассмотрении полученных результатов с учетом давности заболевания были выявлены интересные закономерности. В течение первых двух лет болезни в активной фазе концентрация α -токоферола оказывается достоверно повышенной по сравнению с контролем ($2,52 \pm 0,47$), и это вполне соответствует наименьшим значениям липидных перекисей ($9,59 \pm 4,17$, рис. 1), которые, однако, превышают исходный уровень приблизительно в 2,5 раза. По мере же удлинения давности заболевания отмечается прогрессивное снижение количества α -токоферола до сравнительно низких величин ($1,15 \pm 0,46$, $p < 0,001$), в то время как содержание липидных перекисей прогрессивно возрастает, достигая максимума ($16,13 \pm 3,8$; $12,31 \pm 2,5$), превышающего норму примерно в 4 раза. Таким образом, можно заключить что период приступа удушья и астматического состояния, сопровождающихся наиболее высокой активностью аллергического воспаления и нарушением функции дыхания, характеризуется в то же время наивысшим уровнем перекисного окисления липидов (ПОЛ), особенно в более поздние стадии болезни, когда содержание α -токоферола колеблется в пределах критически низких величин.

Наличие обратной взаимной связи между этими показателями свидетельствует о том, что повышение концентрации α -токоферола в крови в активной фазе болезни знаменует собой нечто вроде своеобразного проявления компенсаторной реакции организма, направленной на торможение активности цепных реакций свободнорадикального окисления липидных комплексов от вовлечения их в процессы пероксидирования. Накопленный нами фактический материал проливает свет на понимание возможного участия усиленного ПОЛ мембран в обеспечении биохимических механизмов патогенеза приступа бронхиальной астмы. Сдвиги же в содержании одного из активных антиоксидантов— α -токоферола в крови больных отражают степень компенсации и декомпенсации патологического процесса при фазных изменениях его в течение болезни. Значительное снижение уровня α -токоферола в крови в более поздние стадии заболевания, по всей вероятности, следует понимать как отражение наступившего истощения антиоксидантной системы и как результат срыва нормального функционирования внутриклеточных систем регулирования метаболизма.

Нами показано, что вне приступа и после курса лечения отмечается состояние максимального клинического улучшения и утраты необхо-

Таблица 1

Изменения уровня липидных перекисей (МДА) в мембранах эритроцитов в НЗП и АЗП системах в различных фазах активности болезни

Группа обследованных	Статистические показатели	Активная фаза		Неактивная фаза			
		астматический приступ или состояние		вне приступа		после курса лечения	
		НЗП	АЗП	НЗП	АЗП	НЗП	АЗП
Контрольная	$M \pm m$ I $4,30 \pm 0,18$ (15) II $2,95 \pm 0,67$ (15)						
I	$M \pm m$ $P <$	$16,2 \pm 0,9$ (5) 0,001	$13,3 \pm 1,1$ (5) 0,001	$14,3 \pm 2,1$ (5) 0,001	$12,1 \pm 0,5$ (5) 0,001		
II	$M \pm m$ $P <$	$14,12 \pm 5,8$ (25) 0,001	$12,3 \pm 5,0$ (25) 0,001	$11,0 \pm 3,8$ (15) 0,001	$9,63 \pm 4,5$ 0,001	$8,3 \pm 2,9$ (11) 0,001	$6,7 \pm 2,9$ (11) 0,001
III	$M \pm m$ $P <$	$9,44 \pm 1,5$ (20) 0,001	$7,34 \pm 3,5$ (20) 0,001	$8,66 \pm 2,5$ (11) 0,001	$6,83 \pm 1,2$ 0,001	$5,32 \pm 4,01$ (17) 0,001	$4,06 \pm 2,03$ 0,001
IV	$M \pm m$ $P <$	$8,49 \pm 0,46$ (5) 0,001	$7,07 \pm 0,7$ (5) 0,001	$8,07 \pm 1,6$ (9) 0,001	$6,71 \pm 2,1$ (9) 0,001	$6,06 \pm 2,5$ (12) 0,001	$4,54 \pm 1,6$ (12) 0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2: в скобках число обследованных лиц, P—достоверность различий по сравнению с контрольной группой. МДА—малондильдегид, концентрация его выражена в наномолях на 1 мг белка.

димости в мобилизации защитных потенциальных возможностей организма. Отмеченная при этом ярко выраженная динамика изменений в содержании α -токоферола в крови в зависимости от продолжительности болезни уступает место более плавному его снижению с тенденцией к восстановлению при давности болезни более 5 лет.

Полученные факты оказались общими как для инфекционно-аллергической, так и для атопической формы заболевания.

Т а б л и ц а 2

Изменения уровня α -токоферола в плазме крови в зависимости от фазы активности болезни

Группа обследо- ванных	Статистические показатели	Активная фаза	Неактивная фаза	
		астматический приступ или состояние	вне приступа	после курса лечения
		α-токоферол		
Контрольная	$M \pm m$ $2,18 \pm 0,0058$ (15)			
I	$M \pm m$ $P <$	$1,75 \pm 0,9$ (5) 0,001	$1,82 \pm 0,5$ (5) 0,001	
II	$M \pm m$ $P <$	$2,17 \pm 0,94$ (25) $> 0,5$	$1,73 \pm 0,27$ (15) 0,001	$1,8 \pm 0,44$ (11) 0,001
III	$M \pm m$ $P <$	$1,96 \pm 0,85$ (20) 0,002	$2,19 \pm 0,75$ (19) $> 0,5$	$1,9 \pm 0,47$ (17) 0,001
IV	$M \pm m$ $P <$	$1,92 \pm 0,63$ (5) 0,001	$1,59 \pm 0,36$ 0,001	$1,3 \pm 0,33$ (12) 0,001

Примечание. Концентрация α -токоферола выражена в мг%.

Предпринятая попытка описания временных характеристик фазности состояния регуляторных процессов адаптации у больных бронхиальной астмой в отношении перекисного окисления липидов и динамики сдвигов α -токоферола, на наш взгляд, будет иметь существенное значение для понимания некоторых неясных сторон патогенеза бронхиальной астмы и выработки эффективной тактики медикаментозной коррекции этих состояний.

Кафедра терапии ПСС факультетов
Ереванского медицинского института

Поступила 4/IV 1979 г.

Վ. Գ. ԱՄԱՏՈՒՆԻ, Կ. Գ. ՂԱՐԱԳՅՈՋՅԱՆ, Մ. Դ. ՍԱՅԱՐՅԱՆ

ԲՐՈՆԽԻԱԼ ԱՍԹՄԱՅՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԷՐԻԹՐՈՑԻՏՆԵՐԻ
ԹԱՂԱՆԹՆԵՐՈՒՄ ՊԵՐՕԶՍԻՒՆԻՏԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅԱՆ ԴԻՆԱՄԻԿԱՆ
ԵՎ α -ՏՈԿՈՖԵՐՈՒԼԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՏԵՂԱՇԱՐԺԸ
ԱՐՅԱՆ ՊԼԱՋՄԱՅՈՒՄ

Ուսումնասիրված է լիպիդների պերօքսիդացիայի դինամիկայի ազդեցությունը էրիթրոցիտների թաղանթներում ըստ աեակցիայի ՏԲԿ-ով, ինչպես նաև

բրոնխիալ ասթմայով հիվանդների արյան մեջ α -տոկոֆերոլի պարունակության փոփոխությունը, կախված հիվանդության ծանրությունից, տևողությունից և փուլից: Բրոնխիալ ասթմայով հիվանդների մոտ որոշված է ադապտացիայի կարգավորող պրոցեսների փուլային վիճակի ժամանակավոր բնույթը, կախված լիպիդների պերօքսիդացիայից և α -տոկոֆերոլից:

Հաստատված է նախա և հակաօքսիդացիոն համակարգերի դերը բրոնխիալ ասթմայի պաթոգենեզում:

V. G. AMATOUNI, K. G. GHARAGYOZIAN, M. D. SAFARIAN

DYNAMICS OF CHANGES OF LIPID PEROXIDE OXIDATION IN ERYTHROCYTE MEMBRANAE AND THE CONTENT OF α -TOCOPHEROL IN THE BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

The dynamics of changes of lipid peroxide oxidation in erythrocyte membranae and the shifts of the content of α -tocopherol in the blood plasma have been studied in patients with bronchial asthma. The problem of the role of pro- and antioxdating systems in pathogenesis of bronchial asthma is touched upon in the article.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Брехман И. И., Голотин В. Г. Стресс и его патологические механизмы. Кишинев, 1973.
2. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в мембранах эритроцитов. М., 1972.
3. Мхитарян В. Г., Арапатьян Э. А. и др. Журн. exper. и клинич. мед. АН Арм. ССР, 1977, 1, стр. 6.
4. Duggan D. E. Arch. Biochem. Biophys., 84, 116, 1959.
5. Lowry O. H., Rosebrogh N. J., Jarr A. J. J. Biol. Chem., 1951, 193, 265.
6. Hochstein P., Ernster L. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1963, 12, 388.
7. Limber G. H. Blood, 1970, 36, 111.