УДК 616.61-002.151:612.123-398.145.3.001.891.53(045)

СОСТОЯНИЕ СТРУКТУРНЫХ ЛИПИДОВ И ГЛИКОПРОТЕИДОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГЛПС

Хлебожарова О.А., Кузнецов В.И., Еремин В.И., Гаврилова И.Б., Царева Т.Д.

ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, e-mail: meduniv@sgmu.ru

У 108 больных ГЛПС изучалось состояние структурных компонентов биомембран и гликопротеидов. Полученные результаты свидетельствуют о конформационных сдвигах структуры билипидного слоя мембран в острую фазу болезни, изменение концентрации гликопротеидов крови позволяет адекватно оценить развивающиеся в организме воспалительно-деструктивные и репаративные процессы, прогнозировать форму тяжести заболевания.

Ключевые слова: ГЛПС, интоксикационный синдром, гликопротеиды, фосфолипиды, биомембраны

CONDITION OF A STRUCTURAL LIPIDS AND GLYCOPROTEINS OF BLOOD OF PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Khlebozharova O.A., Kuznetsov V.I., Eremin V.I., Gavrilova I.B., Tsareva T.D.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: meduniv@sgmu.ru

108 patients were screened the condition the structural components of biomembranes and blood glycoproteins. The results show conformational structure shifts of a bilipide layers of membranes in the acute phase of illness. The change in concentration of blood glycoproteins can adequately assess the developing organism in inflammatory and destructive and reparative processes, predict the shape of the severity of disease.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, intoxication syndrome, glycoproteins, phospholipids, biomembranes

При геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) механизм развития патологии связан с прямым цитопатогенным действием возбудителя и его токсинов, формированием синдрома интоксикации, поражением сосудов и нарушением микроциркуляции, возникновением опосредованных реакций, приводящих к серьёзным метаболическим нарушениям. На фоне прогрессирующего развития острой почечной патологии происходит усиление катаболических, анаболических и энергетических процессов, накопление токсических и ферментных факторов патогенности, что вызывает деструкцию клеток и, в первую очередь, биологических мембран. Отмечаются сдвиги в белковом, углеводном и липидном обменах. В связи с этим потенцируются процессы свободнорадикального окисления (СРО), деструктуризация клеток, происходит активация мезенхимальной ткани. Интенсификация СРО оказывает влияние на степень структурной перестройки в биомембранах [4, 5, 6]. В таких условиях неизбежна гибель клеток, которая происходит в виде апоптоза или некроза. Параллельно деструктивным клеточным процессам идут процессы регенерации, что способствует развитию соединительной ткани. Поэтому изучение состояния процессов СРО, фосфолипидного спектра биомембран и маркеров мезенхимальной ткани – гликопротеидов (ГП), позволит дополнить существующие представления о патогенезе болезни и сформулировать новые принципы патогенетической терапии.

Материалы и методы исследования

Обследовано 108 больных ГЛПС, из них с легкой формой – 24, среднетяжелой – 58, тяжелой – 26. Исследования проводили в доолигоурическом, олигоанурическом и полиурическом периодах.

Основываясь на положении, что эритроцитарные мембраны косвенно отражают структурно-функциональные характеристики биомембранного пула организма, так как значительная часть структурных плазматических и внутренних мембран представлена фосфолипидами, определялись общие фосфолипиды (ОФЛ) и их фракции: лизофосфатидилхолин (ЛФХ), сфингомиелин (СМ), фосфатидилхолин (ФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилэтаноламин (ФЭА), фосфатиднуюкислоту (ФК). Анализ активности свободно радикального окисления был произведен методом регистрации сверхслабого свечения в эритроцитарных мембранах на хемилюминометре ХЛМ 1 ц – 01 [6, 7].

Мезенхимальная активность оценивалась по уровню гликопротеидов крови, в частности, по их углеводным компонентам: гексозе, фукозе, сиаловой кислоте. Определялась концентрация общих и белковосвязанных гексоз по методу D. Händel и W. Kitlak [8, 10], общей и белковосвязанной фукозы по методу Z. Dishce и L. Shettles [8, 9], концентрация сиаловых кислот в крови – методом E. Hess [9].

В качестве контроля обследованы 25 здоровых лиц.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным результатам (табл. 1, 2) у больных с легкой формой ГЛПС на всем протяжении острого периода не выявлено изменений в содержании ОФЛ и их фракций.

Таблица 1

Показатели липидов крови у больных ГЛПС в разгаре болезни

Показатели липидов	Группы обследованных $M \pm m$			
	контроль (n = 25)	легкая форма (n = 24)	среднетяжелая форма (n = 58)	тяжелая форма (n = 26)
ОЛ (г/л)	5,81 ± 0,31	5,81 ± 0,30 $p > 0,1$	7,47 ± 0,18 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	7,98 ± 0,26 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$
ОФЛ (моль/л)	2,55 ± 0,15	2,30 ± 0,11 $p > 0,1$	3,44 ± 0,20 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	2,84 ± 0,22 $p > 0,2$ $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,02$
ЛФХ (%)	3,99 ± 0,22	3,90 ± 0,20 $p > 0,5$	5,31 ± 0,24 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	5,64 ± 0,23 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,2$
ФХ (%)	26,56 ± 0,69	26,64 ± 0,55 $p > 0,5$	26,14 ± 0,38 $p > 0,2$ $p_1 > 0,2$	21,11 ± 0,35 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
СМ (%)	20,56 ± 0,52	20,29 ± 0,45 $p > 0,5$	18,45 ± 0,47 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	17,41 ± 0,42 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,5$
ФС (%)	13,86 ± 0,50	14,12 ± 0,54 $p > 0,5$	13,26 ± 0,42 $p > 0,2$ $p_1 > 0,2$	15,63 ± 0,49 $p < 0,01$ $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,001$
ФЭА (%)	23,07 ± 0,87	24,35 ± 0,64 $p > 0,2$	26,43 ± 0,86 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	29,35 ± 0,49 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ФК (%)	5,18 ± 0,66	4,97 ± 0,39 $p > 0,5$	5,11 ± 0,22 $p > 0,5$ $p_1 > 0,5$	4,41 ± 0,15 $p > 0,2$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$
ФИ (%)	6,18 ± 0,34	5,07 ± 0,28 $p < 0,001$	5,25 ± 0,22 $p < 0,02$ $p_1 > 0,5$	6,43 ± 0,88 $p > 0,5$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$

Примечания:
p – показатель достоверности при сравнении с данными контроля;
p_1 – показатель достоверности при сравнении с результатами при легкой форме;
p_2 – показатель достоверности при сравнении с результатами при среднетяжелой форме.

Анализ состояния структурных липидов плазмы крови при среднетяжелой форме ГЛПС показал увеличение содержания ОЛ, ОФЛ, ЛФХ, ФЭА, структура липидов эритроцитарных мембран изменилась в результате повышения уровня ЛФХ, СМ, ФЭА, ФК. При тяжелой форме болезни сдвиги структурных компонентов мембран эритроцитов носили более выраженный характер по сравнению с легкой формой. Отмечалось увеличение содержания ЛФХ, СМ, ФК, ОФЛ с одновременным снижением содержания ФХ и ФС. Происходила конформационная перестройка фосфолипидного спектра со снижением процентного содержания легкоокисляемых фракций и увеличением содержания трудноокисляемых фракций в мембранах эритроцитов. Перестройка структурных липидов являлась результатом активации начальных этапов обмена глицерофосфолипидов, в биомембранах накапливался реактогенный ЛФХ, активация фосфолипаз усиливала катаболизм глицерофосфолипидов. Конформационные сдвиги указывали на возможность развития апоптоза или некроза клеток.

В то же время в неспецифическом острофазовом ответе организма в условиях интоксикационного синдрома принимает участие большая группа гликопротеидов, содержащая в своей структуре углеводные компоненты (гексозу, фукозу, сиаловую кислоту), являющиеся маркерами гликопротеидного обмена [1, 2]. Приведенные результаты (табл. 3) наглядно демонстрируют увеличение концентрации в крови углеводных компонентов ГП прямо пропорционально тяжести инфекционного процесса.

Повышение уровня гексоз и фукоз в крови объясняется развитием в почках вос-

Таблица 2

Показатели липидов эритроцитарных мембран у больных ГЛПС в разгаре болезни

Показатели липидов	Группы обследованных $M \pm m$			
	контроль $n = 25$	легкая форма $n = 24$	среднетяжелая форма $n = 58$	тяжелая форма $n = 26$
ОФЛ (моль/л)	3,40 ± 0,14	3,44 ± 0,11 $p > 0,5$	3,00 ± 0,17 $p > 0,05$ $p_1 < 0,02$	3,21 ± 0,13 $p > 0,2$ $p_1 > 0,02$ $p_2 > 0,2$
ЛФХ (%)	0,61 ± 0,06	0,58 ± 0,03 $p > 0,5$	0,68 ± 0,03 $p > 0,2$ $p_1 < 0,01$	0,95 ± 0,05 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ФХ (%)	29,08 ± 0,61	28,77 ± 0,63 $p > 0,5$	27,71 ± 0,33 $p < 0,02$ $p_1 > 0,1$	25,55 ± 0,43 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
СМ (%)	25,56 ± 0,62	24,94 ± 0,45 $p > 0,5$	28,50 ± 0,32 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	32,45 ± 0,48 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ФС (%)	14,67 ± 0,46	13,92 ± 0,42 $p > 0,2$	14,43 ± 0,31 $p > 0,2$ $p_1 > 0,2$	12,60 ± 0,26 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ФЭА (%)	25,31 ± 0,83	24,88 ± 0,55 $p > 0,5$	25,74 ± 0,31 $p > 0,5$ $p_1 > 0,1$	25,20 ± 0,19 $p > 0,5$ $p_1 > 0,5$ $p_2 > 0,5$
ФК (%)	1,79 ± 0,12	1,78 ± 0,06 $p > 0,5$	2,73 ± 0,15 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	3,10 ± 0,19 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,1$

Примечания:
p – показатель достоверности при сравнении с данными контроля;
p_1 – показатель достоверности при сравнении с результатами при легкой форме;
p_2 – показатель достоверности при сравнении с результатами при среднетяжелой форме.

Таблица 3

Динамика показателей уровня углеводных маркеров гликопротеидов в крови у больных ГЛПС

Показатели	Контроль ($M \pm m$) ($n = 25$)	Концентрация у больных ГЛПС		
		легкая форма ($n = 24$)	среднетяжелая форма ($n = 58$)	тяжелая форма ($n = 26$)
Гексозы, г/л	1,213 ± 0,022 $p < 0,05$	1,712 ± 0,09 $p < 0,001$	2,415 ± 0,101 $p < 0,001$	2,81 ± 0,11 $p < 0,001$
Фукоза, г/л	0,0763 ± 0,0023 $p < 0,05$	0,0905 ± 0,02 $p < 0,001$	0,115 ± 0,018 $p < 0,001$	0,167 ± 0,021 $p < 0,001$
Сиаловые кислоты, ммоль/л	0,84 ± 0,01 $p < 0,05$	0,97 ± 0,014 $p < 0,05$	1,099 ± 0,02 $p < 0,05$	1,36 ± 0,022 $p < 0,05$

Примечание. p – показатель достоверности по сравнению с данными контроля.

палительно-деструктивного процесса с одновременной клеточной пролиферацией, нарушением фильтрационной способности почек, активацией ПОЛ и структурных элементов соединительной ткани. Увеличение уровня сиаловых кислот в крови указывает на расщепление гликопротеидов в организме больных ГЛПС в результате инфекционных и некробиотических процессов, приводящих к нарушению тканевого метаболизма. Под воздействием патогенных факторов, в том числе тканевых сиалидаз и разрушающихся клеток, сиаловые кислоты легко отщепляются от гликопротеидов и в результате появляются в сыворотке крови в большом количестве, что подтверждает наличие очага воспаления. Поскольку гликопротеиды продуцируются клетками мезенхимы, образуют структурные элементы соединительной ткани и определяют устойчивость соединительно-тканных структур к протеолитическим ферментам, то увеличе-

ние уровня фукоз, гексоз и сиаловых кислот свидетельствует о нарушении целостности клеточных структур, повышении биохимической активности мезенхимальной ткани органа-мишени и активации структур соединительной ткани. Происходящие процессы способствуют образованию фиброзных изменений в местах локализации участков некроза, что подтверждается патоморфологическими исследованиями.

Выводы

1. В остром периоде ГЛПС выявлены сдвиги структурных фосфолипидов и повышение уровня углеводных компонентов ГП, зависящих от формы тяжести заболевания.
2. Изменение концентрации в крови фосфолипидов и ГП связано с активацией интоксикационного синдрома и воспалительно-деструктивных процессов.
3. Наличие структурно-функциональных сдвигов и увеличение уровня углеводных компонентов ГП имеет прогностическое значение в определении формы тяжести заболевания.

Список литературы

1. Анасашвили А.Ц. Гликопротеиды сыворотки крови и мочи. – М.: Медицина, 1968. – 228 с.

2. Бабаев Т.А., Виха Г.В., Алимбабаева Н.Т. Химическая природа биологического действия гликопротеинов. – Ташкент, 1988. – 140 с.

3. Кузнецов В.И., Ющук Н.Д., Моррисон В.В. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления и структурные липиды эритроцитарных мембран у больных ГЛПС // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 1. – С. 30–33.

4. Кузнецов В.И., Ющук Н.Д., Моррисон В.В. Свободнорадикальное окисление эритроцитарных мембран у реконвалесцентов ГЛПС // Инфекционные болезни. – 2004. – Т. 2. – № 1. – С. 55–58.

5. Кузнецов В.И. Фосфолипиды и их спектр в плазме крови больных ГЛПС //Бактериально-вирусные инфекции: Сборник научных статей. – Саратов, 1993. – Ч. 2. – С. 58–63.

6. Петровский В.И., Регерант Т.И., Лизенко Т.И. Экстракция, разделение и количественное определение липидных фракций сыворотки крови // Лабораторное дело. – 1986. – № 6. – С. 339–341.

7. Федотов Э.А., Рубин В.И. Липидный состав, транспортные аденозинтрифосфотазы мембран эритроцитов и методы их исследования в клинике: методические рекомендации. – Саратов, 1986. – 19 с.

8. Федянин Ю.П. Гликопротеиды при заболеваниях гепатобилиарной системы / под ред. В.И. Рубина. – Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 1994. – 132 с.

9. Dische Z., Shettles L. B. //J. Biol. Chem. – 1948. – Vol. 175, № 2. – P. 595–603.

10. Händel D., Kitlak W. //Med. Labortechn. – 1963. – Bd. 4, № 4. – P. 163–169.

Рецензенты:

Ляпина Е.П., д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И Разумовского» Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов;

Моррисон В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И Разумовского» Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 25.06.2011.