



7. Витторио Галлезе, Джакомо Риццолатти и Леонардо Фогасси. Зеркальная часть мозга // В мире науки. – 2007. – №3. – С.22-29.

Статья представлена к публикации членом редколлегии Е.А.Нурминским.

УДК 531/534:[57+61]

© 2008 г. **М.Т. Луценко**, академик РАМН,
Е.В. Надточий, канд. мед. наук
(ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН, Благовещенск)

ВЛИЯНИЕ ЗАФИРЛУКАСТА НА КОНФОРМАЦИОННОЕ СОСТОЯНИЕ БЕЛКОВ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ, НАРУШЕННОЕ ГИПОКСИЧЕСКИМ СОСТОЯНИЕМ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

С использованием компьютерной статистической программы «Mekos» проводился подсчет различных форм эритроцитов периферической крови у больных бронхиальной астмой на фоне выраженной гипоксии и после применения зафирлукаста – антагониста CysLT₁ рецепторов.

Введение

Формирующаяся в условиях бронхиальной астмы гипоксия периферической крови приводит к тяжелым метаболическим нарушениям во многих тканях. В периферической крови на фоне гипоксии происходит тяжелые конформационные изменения в молекулах гемоглобина, приводящие к нарушению их структуры и основной функции – отдачи кислорода тканям [1 – 5].

В последние годы стремление найти пути, коррегирующие это состояние, привели к разработке нового типа препаратов – антагонистов CysLT₁ рецепторов, – таких как зафирлукаст, механизм действия которых изучается во многих направлениях, в том числе и в области коррекции конформационного состояния белков мембран эритроцитов и молекул гемоглобина, что должно привести к снижению токсического действия гипоксии на газотранспортную функцию эритроцитов периферической крови.

Материалы и методы исследования

Использовали компьютерную установку «Mekos» (Москва), позволяющую на мазках крови проводить дифференцированный подсчет форм эритроцитов в различных условиях. Параметры функции внешнего дыхания изучались в динамике с использованием аппарата «Ultrascreen» («Эрих Егер», Германия). Газовый состав крови определяли на газоанализаторе Chiron/Diagnostics-865 (Германия).

Фосфолипиды мембран эритроцитов изучались методом тонкослойной хроматографии по G. Rouser [6]. Содержание АТФ и 2,3-ДФГ определяли по методу И.Л. Виноградовой [7] спектрофотометрически.

При высокой гипоксии, формирующейся у больных бронхиальной астмой, сильной перестройке подвергается строение фосфолипидного и белкового слоев мембран эритроцитов. Увеличивается содержание лизофосфотидилхолина с $3,7 \pm 0,3\%$ до $16,5 \pm 1,7\%$, что приводит к появлению в периферической крови большого количества деформированных форм эритроцитов и нарушению конформационного состояния молекул гемоглобина. В табл. 1 представлены данные, показывающие нарушение структуры мембран эритроцитов периферической крови при выраженной гипоксии и частичное восстановление их формы после применение зафирлукаста.

Таблица 1

Эритроциты	До лечения	После лечения	P_1 различия между 1 и 2
Дискоциты	$52,5 \pm 1,8$	$75,5 \pm 2,9$	$< 0,001$
Эхиноциты	$10,8 \pm 0,7$	$6,0 \pm 0,3$	$< 0,001$
Каплевидные	$2,0 \pm 0,09$	$0,5 \pm 0,02$	$< 0,001$
Мишеневидные	$15,0 \pm 1,5$	$7,5 \pm 0,6$	$< 0,001$
Дегенеративные	$20,7 \pm 1,8$	$10,5 \pm 1,1$	$< 0,001$

Количество метгемоглобина в эритроцитах на фоне тяжелой гипоксии (pO_2 – $56,3 \pm 2,1$ мм рт. ст.; контроль – $80,6 \pm 2,9$ мм рт. ст.) возрастало с $0,58 \pm 0,005\%$ (контроль) до $1,33 \pm 0,095\%$. В условиях гипоксии резко изменялась конформация молекул гемоглобина в эритроцитах, что приводило с заметным изменением содержания в эритроцитах 2,3-ДФГ, играющего ведущую роль в удержании или освобождении молекул кислорода в эритроцитах. Содержание 2,3-ДФГ в эритроцитах венозной крови при высокой гипоксии составило $6,2$ мкмоль/л. После применения зафирлукаста можно было добиться снижения его до $4,9 \pm 0,5$ мкмоль/л, тем самым, изменяя конформационную перестройку молекулы гемоглобина; улучшить отдачу кислорода по направлению к тканям. После применения зафирлукаста увеличилось содержание в эритроцитах и АТФ – с $0,5 \pm 0,06$ мкмоль/л до $0,75 \pm 0,035$ мкмоль/л. Диагностирование степени дыхательной недостаточности осуществлялось по следующей формуле:

$$D = - 37,399 \times \text{метгемоглобин} + 1,145 \times \text{ОФВ}_1 + 4,738 \times 2,3 \text{ ДФГ} - 51,465 \times \text{АТФ},$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой составляет $58,88$. Точность прогноза составляет $89,9\%$. При D больше либо равным $58,88$ диагностируется первая степень дыхательной недостаточности; при D меньше $58,88$ – вторая степень дыхательной недостаточности.

Заключение

Гипоксическое состояние в периферической крови, развивающееся при тяжелых формах бронхиальной астмы, приводит к конформационным перестройкам белков мембран эритроцитов и их гемоглобина, что нарушает отдачу кислорода

тканям. Корректирующим средством, частично восстанавливающим эти нарушения, является зафирлукаст – антагонист CysLT₁ рецепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянова Л.Д. Кислородозависимые процессы в клетке и ее функциональное состояние / Л.Д. Лукьянова, Б.С. Балмуханов, А.Т. Уголев. – М.: Наука, 1982.
2. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии / Л.Д. Лукьянова и др. // Вестник РАМН. – 2000. – №9. – С.3-11.
3. Лукьянова Л.Д. Дизрегуляторная патология: Руководство для врачей и биологов / под ред. Г.Н. Крыжановского. – М.: Медицина, 2002. – С.216-232.
4. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб.: Нормед, 1998.
5. Gozalez-Alonso Jose. Erythrocyte and the regulation of human skeleton muscle blood flow and oxygen delivery. Role of circulating ATF / Jose Gozalez-Alonso [et. al.] // Res. – 2002. – Vol. 91, №11. – P.1046-1055.
6. Rouser G. Quantitative analysis of phospholipids by thin layer chromatography and phosphorus analysis of spots / G. Rouser // Lipids. – 1996. – Vol. 1, №1. – P.83-96.
7. Виноградова И.Л. Метод одновременного определения 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах / И.Л. Виноградова, С.Ю. Багринцева, Г.В. Дервиз // Лабораторное дело. – 1980. – №7. – С.424-426.