

ДИСФУНКЦИЯ СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ПОЛИОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ АЛИМЕНТАРНОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ

Юлия Константиновна КАРАМАН, Елена Григорьевна ЛОБАНОВА,
Татьяна Павловна НОВГОРОДЦЕВА, Наталия Владимировна БИВАЛЬКЕВИЧ

*Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН
– НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения*

Изучено состояние сигнальной системы по уровню образования оксида азота (NO), монооксида углерода (CO), фактора некроза опухоли (TNF- α) у крыс линии Вистар при развитии полиорганной патологии в условиях алиментарной дислипидемии. Сделано предположение, что универсальным механизмом развития заболеваний внутренних органов при нарушении липидного обмена является дисфункция работы сигнальной системы, предопределяющая формирование хронического воспаления, аутоиммунное повреждение органов, запуск апоптотических сигналов.

Ключевые слова: полиорганная патология, сигнальные молекулы, фактор некроза опухоли, алиментарная дислипидемия

Формирование липидных нарушений (дислипидемия – ДЛП) часто сопровождается развитием системного воспаления, аутоиммунным повреждением органов-мишеней, что в конечном итоге приводит к полиорганной патологии [1, 2]. В любом воспалительном процессе важную роль играют медиаторы сигнальной системы – оксид азота (NO), монооксид углерода (CO), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) [2–5]. Сигнальные молекулы являются уникальными биорегуляторами межклеточного и межсистемного взаимодействия, они обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной, нервной систем в нормальных условиях, формируют ответ на патологические воздействия [2, 4, 5]. В настоящее время остается до конца не ясным значение сигнальных молекул в формировании иммунопатологических состояний при дислипидемии, не установлена роль нарушений коммуникаторного взаимоотношения между биорегуляторами сигнальной и липидтранспортной систем в закреплении метаболических дефектов и прогрессировании липидассоциированных заболеваний. В связи с этим крайне актуальным является изучение роли сигнальных молекул в этиопатогенезе заболеваний, сопряженных с нарушениями липидного обмена.

Для установления роли сигнальной системы в механизмах развития полиорганной патологии изучено её состояние у крыс при алиментарной дислипидемии по уровню образования оксида азота, монооксида угле-

рода, фактора некроза опухоли.

Полиорганную патологию (фиброз печени, кардиовасопатия, нефропатия) у крыс линии Вистар на фоне ДЛП развивали в течение 180 суток воздействием на животных атерогенным рационом. Изменения гистоструктуры органов-мишеней (печень, почки, сердце), позволяющих констатировать развитие полиорганной патологии, оценивали на гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином по Романовскому и пикрофуксином по Ван-Гизону. Содержание липидов (общий холестерин – ОХС, триглицериды – ТГ, холестерин липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП) в крови исследовали на биохимическом анализаторе FR-901 (Финляндия). Рассчитывали концентрацию липопротеидов низкой (ХС ЛПНП), очень низкой (ХС ЛПОНП) плотности и индекс атерогенности (ИА). В сыворотке крови определяли уровень фактора некроза опухоли (TNF- α) иммуноферментным методом, рассчитывали индекс активности цитокиновой регуляции (ИАЦР) [6]. Интенсивность образования монооксида углерода и оксида азота изучали по количеству их метаболитов в сыворотке крови [7, 8].

Воздействие на крыс атерогенного рациона в течение 180 суток способствовало развитию полиорганной патологии на фоне липидных нарушений. Доказательством формирования сочетанной патологии основных органов-мишеней стало выявление у крыс опытных групп изменений гистоструктуры органов-мишеней

Караман Ю.К. – к.б.н., науч. сотр. лаб. биомедицинских исследований, e-mail: karatan@inbox.ru

Лобанова Е.Г. – к.м.н., науч. сотр. лаб. биомедицинских исследований

Новгородцева Т.П. – д.б.н., профессор, заместитель директора

Бивалькевич Н.В. – мл. науч. сотр. лаб. биомедицинских исследований

Уровень сигнальных молекул в крови крыс с полиорганной патологией, $M \pm m$

Показатели	Контрольная группа, n=10	Опытная группа, n=10
TNF- α , пг/мл	42,0 \pm 3,6	217,0 \pm 20,1*
ИАЦР, у.е.	3,8 \pm 0,1	1,04 \pm 0,01*
NO, мкмоль/л	33,0 \pm 0,2	23,1 \pm 0,7*
CO, мг/л	0,32 \pm 0,02	2,5 \pm 0,1*

Примечание: (*) – статистическая значимость различий относительно контрольной группы; * – $p < 0,001$.

(печень, сердце, почки), соответствующих развитию фиброза печени, кардиовазопатии и нефропатии. При этом в крови отмечено повышение уровня ОХС, ХС ЛПНП, индекса атерогенности.

Установлено, что формирование полиорганной патологии при ДЛП сопровождалось повышенной концентрацией TNF- α в сыворотке крови, снижением ИАЦР (табл.). Полученные результаты свидетельствуют о хроническом течении воспалительного процесса, сопровождающегося снижением реактивности иммунокомпетентных клеток (ИКК), нарушением экспрессии рецепторов к TNF- α . Избыточная продукция цитокинов при дисбалансе секреции рецепторного аппарата инициирует нарушения кооперации ИКК, что является одним из механизмов, лежащих в основе формирования различных иммуноопосредованных заболеваний [1, 2, 4].

Исследование уровня метаболитов NO в сыворотке крови у крыс выявило снижение их содержания (табл.). Низкий уровень NO является показателем эндотелиальной дисфункции, развития ишемии ткани [3, 5], что подтверждалось исследованием гистоморфоструктуры органов-мишеней. Нарушение синтеза NO и снижение его количества способствуют увеличению образования тромбосана A2, эндотелина 1, проапоптотических факторов (p53, c-myc), инициирующих процессы тромбообразования, вазоконстрикции, апоптоза, окислительного стресса и мембранодеструкции. Данные процессы являются основополагающими в развитии структурных повреждений органов и тканей [1, 2]. Концентрация CO в крови крыс опытной группы напротив повышалась. Избыточное количество CO оказывает цитотоксическое действие, инициирует апоптотические процессы в клетке, способствует некрозу тканей [1]. Монооксид углерода способен ингибировать активность NO-синтазы, тем самым снижать выработку NO, что при определенных условиях является лимитирующим этапом в развитии патологии [2, 5]. Выявленное в исследовании чрезмерное образование и накопление CO при развитии полиорганной патологии на фоне липидных нарушений у крыс является важным фактором в формировании и прогрессировании патологического процесса.

Таким образом, показано, что дисфункция синтеза

медиаторов сигнальной системы – NO, CO, TNF- α при ДЛП играет важную роль в развитии полиорганной патологии. Нарушение динамического равновесия между выработкой регуляторных медиаторов и их способностью выполнять свои биологические функции, приобретение ими цитотоксических и апоптотических свойств приводит к дизрегуляции межклеточного, внутри- и межсистемного взаимодействия, развитию «метаболической иммунодепрессии» и хронического воспаления. Совокупность перечисленных выше патологических факторов, возникающих в условиях липидных нарушений, способствует структурному повреждению основных органов-мишеней, развитию полиорганной патологии.

Литература

1. Unger R.H. Lipotoxic diseases // Annu. Rev. Med. 2002. 53: 319–336.
2. Wymann M.P. Lipid signaling in disease // Nature. 2008. 9: 162–176.
3. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006: 556 с.
Menchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. M.: «Word», 2006: 556 p.
4. Ding W.X., Yin X.M. Dissection of the multiple mechanism of TNF- α -induced apoptosis in liver injury // J. Cell Mol. Med. 2004. 8 (4): 445–454.
5. Shi Y., Pan F., Li H. et al. Role of carbone monoxide and nitric oxide in newborn infants with postasfyxial hypoxic-ischemic encephalopathy // Pediatrics. 2000. 106: 1447–1451.
6. Лобанова (Исаченко) Е.Г., Виткина Т.И., Геронина С.А., Бердышев Е.В. Спонтанный и липополисахаридиндуцированный синтез цитокинов клетками крови человека в норме и при аллергопатологиях // Иммунология. 1999. 5: 37–39.
Lobanova (Isachenko) E.G., Vitkina T.I., Geronina S.A., Berdyshev E.V. Spontaneous and lipopolisaccharide inducing syntheses the citokins of humane blood cells in rate and allergopatolgy // Immunologiya. 1999. 5: 37–39.
7. Stainton M.P. Simple, efficient reduction column for use in automated determination of nitrate in water // Analyt. Chem. 1974. 46 (11): 1616.
8. Chalmers A.H. Simple, sensitive measurement of carbon monoxide in plasma // Clin. Chem. 1991. 37(8): 1442–1444.

DYSFUNCTION OF THE SIGNAL SYSTEM IN MECHANISMS OF DEVELOPMENT MULTIORGANS PATHOLOGIES AT ALIMENTARY DYSLIPIDEMIA

Yulia Konstantinovna KARAMAN, Elena Grigorivna LOBANOVA, Tatyana Pavlovna NOVGORODTSEVA, Natalia Vladimirovna BIVALKEVICH,

Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration of SB RAMS – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment

The condition of signal system on an educational level oxide nitrogen (NO), monooxide carbon (CO), the tumors necrosis factor (TNF- α) at Vistar rats is investigated at development multiorgans pathologies in conditions alimentary dyslipidemia. The assumption is made, that the universal mechanism of development of diseases of internal bodies at infringement lipids an exchange is dysfunction of work of signal system, determination formation of a chronic inflammation, autoimmune damage of bodies, start apoptosis signals.

Key words: multiorgans pathologies, signal molecules, the tumors necrosis factor alpha, alimentary dyslipidemia

Karaman Yu.K. – Cand. Biol. Sci., research worker of lab. biomedicine researches, e-mail: karaman@inbox.ru

Lobanova E.G. – Cand. Med. Sci., research worker of lab. biomedicine researches

Novgorodtseva T.P. – Doct. Biol. Sci., professor, vice institute director

Bivalkevich N.V. – junior scientist of lab. biomedicine researches

УДК: 616.12-008.331.1.-612.397.23

СПЕКТР ЖИРНЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

¹Юлия Константиновна КАРАМАН, ¹Татьяна Анатольевна КАНТУР,
²Наталья Владимировна Жукова

¹*Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения*

²*Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток*

Уставлено нарушение состава жирных кислот липидов эритроцитов у больных артериальной гипертонией (АГ) при нормолипидемии и дислипидемии. У больных АГ с нормолипидемией выявлено накопление насыщенных и дефицит полиеновых кислот семейства $\omega 6$. При наличии дислипидемии модификация состава жирных кислот характеризовалась недостатком полиеновых кислот семейства $\omega 3$, накоплением пальмитиновой, арахидоновой кислот. Нарушения в составе эритроцитарных жирных кислот появляются раньше, чем изменения в липопротеидах плазмы крови.

Ключевые слова: артериальная гипертония, дислипидемия, модификация жирных кислот

Дислипидемия (ДЛП) признана наиболее важным прогностическим неблагоприятным фактором риска развития и прогрессирования заболеваний, связанных с артериальной гипертонией (АГ). Нару-

шение содержания сывороточных липидов является одним из условий формирования повышенного сопротивления току крови в артериях на начальных стадиях АГ. Тем не менее, только у половины боль-

Караман Ю.К. – к.б.н., науч. сотр. лаб. биомедицинских исследований, e-mail: karaman@inbox.ru

Кантур Т.А. – аспирант

Жукова Н.В. – к.б.н., ст. науч. сотр. лаб. сравнительной биохимии