

Е.Н. Нгема, С.А. Плештіс

ЗМІНА ЛІПІДНОЇ СТРУКТУРИ МЕМБРАН ЛІМФОЦИТІВ ЯК ПРОЯВ СИНДРОМУ ГІПОКСІЇ ПРИ КИШКОВОМУ ТОКСИКОЗІ З ЕКСИКОЗОМ У ДІТЕЙ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського, м. Сімферополь

У дітей, які страждають на гострі кишкові інфекції (ГКІ) середнього і тяжкого ступеня, вивчено вміст холестерину, фосфатидилетаноламіну (кефаліну), фосфатидилхоліну (лецитину) і сфінгомієліну в мембранах лімфоцитів. Встановлено, що дисбаланс ліпідного складу мембран лімфоцитів у хворих на ГКІ тяжкого ступеня з ексикозом характеризується суттєвим зростанням вмісту холестерину, порушенням фосфоліпідного спектру – зниженням нейтральної категорії фосфоліпідів – фосфатидилхоліну і сфінгомієліну, а також фосфатидилетаноламіну (кефаліну).

Ключові слова: холестерин, фосфатидилетаноламін, фосфатидилхолін, сфінгомієлін, мембрани лімфоцитів, кишковий токсикоз у дітей.

Ліпідні компоненти є чутливими індикаторами патологічного процесу. Зміни співвідношення структурних компонентів клітинних мембран, перемикання енергетичного метаболізму з переважного розщеплювання вуглеводів на ліпіди, модифікація транспортних форм ліпопротеїдів є важливою патогенетичною «складовою» при синдромі гіпоксії різного ґенезу, включаючи легеневу недостатність і анемію [1, 2].

Порушення структури клітинних мембран, універсальним чинником пошкодження яких є перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), визнають одним з основних положень усіх сучасних концепцій патогенезу різних захворювань. Процеси вільнорадикального окислення, частиною яких є ПОЛ крові, безперервно перебігають у всіх органах і тканинах і є одним з типів нормальних метаболічних процесів. Необхідно підкреслити, що дисбаланс ПОЛ відіграє важливу роль при розвитку і хронізації запального процесу будь-якої локалізації [3].

Загально визнаною є наукова концепція, згідно з якою «біохімічна адаптація», що включає перебудову в обміні ліпідів на рівні клітинних мем-

бран, є «останньою лінією захисту», услід за чим настають клінічно значимі реакції (включаючи загрозливі для життя ускладнення) [4].

Встановлено, що при різних захворюваннях під впливом гіпоксії підвищується потреба тканин в макроергах, що призводить до включення ліпідів в енергетичний обмін, зокрема за рахунок посилення процесів перекисного окислення ліпідів, спектру фосфоліпідів клітинних мембран. Ці процеси супроводжуються наступними змінами: зменшенням легко окислюваних фракцій (фосфатидилсерин, фосфатидилетаноламін) і зростанням вмісту фосфатидилхоліну та сфінгомієліну [5, 6]. Вказані факти дозволяють стверджувати, що оцінка ліпідного спектру мембран клітин є своєрідним лабораторним маркером наявності і глибини синдрому гіпоксії при різних захворюваннях внутрішніх органів.

Таким чином, ми вбачаємо перспективний напрямок у подальшому вивченні асоційованих для гіпоксії патогенетичних механізмів розвитку інфекційного токсикозу, бо це є базисом для розробки нових шляхів диференційованої патогенетичної терапії вказаного синдрому.

Загальною метою дослідження було наукове обґрунтування доцільності використання і оцінка клінічної ефективності вживання фосфатидилхолінових ліпосом (ліпіну) для корекції синдрому гіпоксії у комплексному лікуванні інфекційного токсикозу різного ґенезу у дітей. В рамках вказаної мети представлено результати дослідження у подібних хворих ліпідного дисбалансу клітинних мембран лімфоцитів.

Матеріали і методи

Обстежено 42 хворих на ГКІ, які перебували на лікуванні в дитячій інфекційній лікарні м. Сімферополя. У всіх обстежених під час ушпиталення зареєстровано розвиток токсикозу середнього (20 хворих – 1-а група),

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

тяжкого ступеня (14 хворих – 2-а група) і тяжкого ступеня з ексікозом (8 хворих – 3-я група).

Визначення вмісту ліпідних фракцій у клітинних мембранах проводили методом тонкошарової хроматографії на пластинах «Silufol» UV-254 (Чехія) за Folch J. і співавт. [7] у модифікації [8]. Мембрани лімфоцитів отримували за методом Кобозева Г.В. і співавт. (1989) [8].

Результати досліджень та їх обговорення

Кажучи про інтегральну непряму оцінку співвідношення холестерину і фосфоліпідів на рівні клітинної мембрани при різних невідкладних станах, Л.В. Курашвілі, В.Г. Васильков (2003) виділяють дві основні групи тестів. Так, про стан проникності клітинних мембран дає уяву вміст

позаеритроцитарного гемоглобіну, циклічного гуанілатмонофосфату і показники адгезії й агрегації тромбоцитів. Активність судинно-тромбоцитарного гемостазу можна оцінити за гемолізат-агрегаційним тестом, АДФ-агрегації, а також за функціональною активністю тромбоцитів у периферійній крові. Прямими ж тестами, що характеризують стан клітинних мембран, є оцінка ліпідного спектру клітинних мембран, накопичення активних форм кисню й активність антиоксидантної системи [6].

Результати дослідження вмісту холестерину, фосфатидилетаноламіну (кефаліну), фосфатидилхоліну (лецитину) і сфінгомієліну в мембранах лімфоцитів у хворих 1-ї, 2-ї і 3-ї груп представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Вміст холестерину, фосфатидилетаноламіну (кефаліну), фосфатидилхоліну (лецитину) і сфінгомієліну в мембранах лімфоцитів у хворих на ГКІ, %

Показник	Стат. показник	Здорові	1-а група	2-а група	3-я група
Холестерин	M±m	19,4±0,8	21,7±0,8	26,5±0,9	30,5±1,1
	n	10	11	9	6
	p	–	<0,1	<0,001	<0,001
	p ₁	–	–	<0,001	<0,001
	p ₂	–	–	–	<0,02
Фосфатидилетаноламін	M±m	34,5±1,3	31,0±0,9	24,5±0,9	13,8±0,8
	n	10	11	9	6
	p	–	<0,05	<0,001	<0,001
	p ₁	–	–	<0,001	<0,001
	p ₂	–	–	–	<0,001
Фосфатидилхолін	M±m	38,4±1,3	36,2±0,9	29,4±0,9	24,3±1,0
	n	10	11	9	6
	p	–	<0,2	<0,001	<0,001
	p ₁	–	–	<0,001	<0,001
	p ₂	–	–	–	<0,001
Сфінгомієлін	M±m	15,2±0,9	12,6±0,8	11,3±0,8	6,6±0,8
	n	10	11	9	6
	p	–	<0,05	<0,01	<0,001
	p ₁	–	–	<0,5	<0,001
	p ₂	–	–	–	<0,001

Примітки: p – вірогідність відмінностей, вирахована порівняно з групою здорових осіб, p₁ – з 1-ю групою хворих, p₂ – з 2-ю групою хворих.

Як видно з таблиці 1, ліпідний склад мембран лімфоцитів у хворих на ГКІ з токсикозом характеризується статистично значимим зростанням вмісту холестерину лише у хворих з тяжким ступенем (2-а група) і тяжким ступенем з ексікозом (3-я група) відповідно на 36,6 (p<0,001) і 57,2 % (p<0,001, p₂<0,02), що свідчить про збільшення жорсткості мембран, що формує умови для пору-

шення функціональної активності мембранних ферментних систем і є наслідком розвитку імунного дисбалансу в цілому.

Вміст фосфатидилетаноламіну (кефаліну) в мембранах лімфоцитів у хворих 1-ї, 2-ї і 3-ї груп статистично знижений відповідно на 10,1 (p<0,05), 29,0 (p і p₁<0,001) і 60,0 % (p-p₂<0,001), що свідчить про наростання дисбалансу вмісту фосфатидиле-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

таноламінової фракції фосфоліпідів у мембранах лімфоцитів у міру наростання тяжкості токсикозу.

Вміст фосфатидилхоліну в мембранах лімфоцитів у хворих 1-ї групи не виходить за межі діапазону його фізіологічних коливань. У хворих 2-ї і 3-ї груп виявлено зниження вмісту фосфатидилхоліну (лецитину) в мембранах лімфоцитів відповідно на 23,4 ($p_1 < 0,001$) і 36,7 % ($p_2 < 0,001$), що можна розглядати як ознаку активації ПОЛ – важливий неспецифічний патогенетичний механізм ГКІ в умовах наростання синдрому гіпоксії.

Нами також встановлено, що вміст у мембранах лімфоцитів сфінгомеліну у хворих 1-ї, 2-ї і 3-ї груп знижений відповідно на 17,1 ($p < 0,05$), 25,7 ($p < 0,01$, $p_1 < 0,5$) і 56,6 % ($p_2 < 0,001$).

Таким чином, наростання тяжкості токсикозу у хворих на ГКІ характеризується поглибленням дисбалансу сфінголіпідів у мембранах лімфоцитів, що може свідчити про порушення фосфатидилінозитального циклу в Т-лімфоцитах, який є одним з етапів активації лімфоцитів у ході імунної відповіді і може бути однією з причин, що сприяють його порушенню [9]. Зараз відомо, що сфінгомелін (як і інші сфінголіпіди) разом з холестерином складають основу специфічних мембранних доменів, що відіграють найважливішу роль у механізмах передачі сигналів до клітини [10]. Встановлено також, що сфінгомелін через активацію ендотеліальної NO-синтетази бере участь в регуляції утворення NO, яке наводить до залежної від ендотелію вазорелаксації [7, 9]. Крім цього, сфінголіпіди беруть участь у сигнальних процесах, ініційованих прозапальними цитокінами і факторами росту, які відіграють ключову роль в ангіогенезі і розвитку судинної патології. Так, встановлено, що дія TNF- α , IL-1 і 2 викликає в клітинах ендотелію, гладком'язових клітинах і тромбоцитах генерацію похідних сфінголіпідів [11]. Одним з найдетальніше вивчених процесів за участю сфінголіпідної регуляції клітинного сигналу є апоптоз, індукований TNF- α . Так, Malagarie-Cazenave S. і співавт. (2002) запропонували схему опосередкованого («сфінголіпідного сигналіну») для сфінголіпідної взаємодії TNF- α і TNF-рецептора клітинної мембрани в процесі апоптозу при запальних процесах (ряд запальних захворювань, включаючи хворобу Крона, септичний шок та ін.) [12].

Висновки

1. Дисбаланс ліпідного складу мембран лімфоцитів у хворих на ГКІ тяжкого ступеня і тяжкого

ступеня з ексикозом характеризується істотним зростанням вмісту холестерину, що можна розглядати як ознаку активації ПОЛ – важливий неспецифічний патогенетичний механізм ГКІ в умовах наростання синдрому гіпоксії.

2. Підвищення вмісту холестерину в мембранах лімфоцитів може свідчити про збільшення щільності і зміну проникності мембран, порушення функціональної активності мембранних ферментних систем, погіршення умов для транспорту кисню і поживних речовин, підвищення чутливості до ушкоджувальної дії різних чинників, що формує умови для розвитку імунного дисбалансу в цілому [6].

3. Порушення ліпідного спектру мембран лімфоцитів при наростанні синдрому гіпоксії у хворих на ГКІ тяжкого ступеня і тяжкого ступеня з ексикозом характеризується також порушенням і фосфоліпідного спектру – зниженням нейтральної категорії фосфоліпідів – фосфатидилхоліну та сфінгомеліну, також фосфатидилетаноламіну (кефаліну).

4. Наростання ступеня тяжкості токсикозу в осіб з ГКІ характеризується поглибленням дисбалансу сфінголіпідів у мембранах лімфоцитів, що може свідчити про порушення фосфатидилінозитального циклу в Т-лімфоцитах, який є одним з етапів активації лімфоцитів у ході імунної відповіді і може бути однією з причин, сприяючих його порушенню [9].

Література

1. Белоус О.Б. Гіпоксичний синдром при залізодефіцитних анеміях у вагітних та його корекція з використанням фосфатидилхолінових ліпосом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Одеса, 2003. – 18 с.
2. Assman G. Lipid metabolism and atherosclerosis. – Stuttgart: Schattauer Verlag, 1999. – 34 p.
3. Soni N. Cellular metabolism / Eds. C. Seurr et al. – Oxford, 2000. – P. 380-391.
4. Дятловская Э.В., Безуглов В.В. Липиды как биоэфекторы // Биохимия. – 1998. – Т. 67, вып. 1. – С. 3-6.
5. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. – СПб, 1999. – 248 с.
6. Курашвили Л.В., Васильков В.Г. Липидный обмен при неотложных состояниях. – Пенза, 2003. – 198 с.
7. Fogli S., Nieri P., Breschi M.C. The role of nitric oxide in anthracycline toxicity and prospects of pharmacological prevention of cardiac damage // FASEB J. – 2004. – V. 18. – P. 664-675.
8. Определение состава фосфолипидов клеточных мембран у велосипедистов-стайеров / Кобозев Г.В., Сафронова Л.Г., Сорокина А.Г., Толкачева Н.В. // Теория и практика физ. культуры. – 1989. – № 10. – С. 57-59.
9. Levade T., Auge N. Sphingolipid mediators in cell biology and pathology // Circulation Res. – 2001. – V. 89. – P. 957-977.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

10. Meer van G., Holthuis J.C. Sphingolipid transport in eukaryotic cells // *Biochem. Biophys. Acta.* – 2000. – V. 1486. – P. 145-170.

11. Masamune A., Igarashi Y., Hakomori S. Regulatory role of ceramide in interleukin (IL)-1-induced E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells // *J. Biol. Chem.* – 1999. – V. 271. – P. 9368–9375.

12. Sphingolipid signalling: molecular basis and role in TNF-induced cell death / Malagarie-Cazenave S., Andrieu-Abadie N., Segui B. et al. // *Expert. Rev. Mol. Med.* – 2002. – V. 20. – P. 1-15.

CHANGE OF LYMPHOCITES MEMBRANES LIPID STRUCTURE AS DISPLAY OF HYPOXIA SYNDROME AT INTESTINAL TOXICOSIS FROM EXICOSIS AT CHILDREN

E.N. Nhema, S.A. Pleshtis

SUMMARY. For children, sufferings sharp intestinal diseases with a middling-heavy and heavy clinical

flow maintenance of cholesterol is studied, kephalines, lecithines and sphynghielines in the membranes of lymphocytes. It is set that the disbalance of lipides composition of membranes of lymphocytes for the patients of sharp intestinal diseases of heavy flow and heavy flow with ekycoses is characterized by substantial growth of maintenance of cholesterol, violation of phospholipides spectrum – decline of neutral category of phosphotides – lecithines and sphynghielines, also kephalines.

Key words: cholesterol, phosphotydl ethanolamine, phosphotydlcholine, sphingomyelin, membranes of lymphocytes, intestinal toxicosis for children.

Отримано 11.01.2010 р.

© Савула М.М., Матвійчук Я.М., Паучок В.К., 2010
УДК 616-002.5-02:613.2+613.165.2

М.М. Савула, Я.М. Матвійчук, В.К. Паучок

МОДЕЛЬ ВПЛИВУ ХАРЧУВАННЯ ТА СОНЯЧНОЇ АКТИВНОСТІ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Національний університет «Львівська політехніка», Тернопільський національний економічний університет

Встановлено концептуальну залежність захворюваності на туберкульоз від сонячної активності (кількості спалахів на Сонці за місяць) та середнього споживання харчів однією особою за рік. Для цих величин побудовано динамічну макромодель у формі системи звичайних диференціальних рівнянь. Параметри цієї моделі ідентифіковано на основі реальних значень модельованих величин в Україні протягом 1956-2006 рр. Показано придатність моделі для прогнозування захворюваності на туберкульоз.

Ключові слова: туберкульоз, захворюваність, сонячна активність, харчування, прогнозування, макромодельовання.

Епідемічна ситуація з туберкульозу в країні залежна від різних чинників. Медичними факто-

рами, які можуть протидіяти епідемії, є раціональна організація протитуберкульозної допомоги населенню (виявлення, лікування, санітарна і специфічна профілактика). Не менше значення мають обставини, котрі не залежать від медичної служби, а зумовлені економічним розвитком країни, соціальною політикою держави (рівень життя населення, умови праці й проживання, повноцінне харчування тощо). Ці умови також впливають на опірність організму до захворювань. Нарешті, існують зовнішні впливи, котрими не може керувати ні медична служба, ні держава. До них належать геліогеофізичні явища, зокрема рівень сонячної активності, яка впливає на вірулентність, токсичність й розмноження мікроорганізмів, у тому числі мікобактерій туберкульозу. Збурення фізич-