

10. Кожокару А.Ф. Исследование механизма действия природных и синтетических фенольных радиопротекторов на мембранах и на целом организме. Сб. «Наука и бизнес: Поиск и использование новых биомолекул: биоразнообразие, окружающая среда, биомедицина» (рус. и англ. вариант). Пушино. 2004. С.91-93.

КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ДИНАМИКИ КИСЛОТНО- ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ СТОЙКОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ

А.А. Михайлис

*Ставропольская государственная
медицинская академия,
кафедра патофизиологии
Ставрополь, Россия*

Проблема адаптации живых организмов к непрерывно изменяющимся условиям окружающей их среды, занимает одно из видных мест в числе тех, над которыми работают специалисты медико-биологического профиля. Ключевым звеном в теории адаптации выступает концепция стресса, созданная Г. Селье.

По современным представлениям, стресс (у человека) – это типовой патологический процесс, в основе которого лежит сложившаяся в ходе эволюции стандартная неспецифическая генерализованная приспособительная реакция целостного организма на воздействие сверхсильного раздражителя или его угрозу, представляющая собой результат интегрального взаимодействия комплекса реципрокных психонейроэндокринноиммунных и клеточно-тканевых факторов и механизмов, образующих стресс-реализующую и стресс-лимитирующую системы, представленные многоуровневой и многокомпонентной упорядоченной совокуп-

ностью структур, функционирующих относительно антагонистически в направлении мобилизации и перераспределения энергетических и пластических ресурсов с целью восстановления нарушенного гомеостаза и повышения локальных и общих адаптационных возможностей организма.

Процесс адаптации универсален и, несмотря на многообразие нозологических форм, логично предположить существование общих, принципиальных закономерностей в изменении свойств эритроцитов (ЭЦ) при остром стрессе любого происхождения. В самом деле, в работах В.В. Новицкого, Н.В. Рязанцевой, Е.А. Степовой и др. описаны типовые механизмы изменений молекулярной организации мембран эритроцитов, общие для очень разной патологии (опухоли, сосудистые поражения, воспалительные процессы, дисметаболии и болезни дизрегуляции, инфекции и интоксикации, ожоговая травма и послеоперационный период).

В числе интегральных характеристик, дающих представление о системных сдвигах в организме, может оказаться один из параметров системы эритрона, лежащий в основе гемолитической стойкости его клеток и определяемый методом кислотных эритрограмм (МКЭ). Этот метод был разработан в свое время как способ гематологических исследований для изучения изменений свойств ЭЦ при гемобластозах, анемиях и интоксикациях с поражением системы красной крови. С помощью него оценивали гетерогенность эритроцитарной популяции в зависимости от возраста, поскольку кислотная стойкость ЭЦ способна выступать, помимо всего, и как функция возраста эритроцитарной клетки.

Работы, в которых МКЭ целенаправленно применялся бы для динамической оценки тече-

ния заболеваний негематологического профиля, сопровождающихся острым стрессом, в доступной литературе не встречаются. А те, в которых он используется в совокупности с другими методами вне сферы гематологии, немногочисленны, противоречивы и носят разрозненный характер, что не позволяет получить целостное представление о стресс-индуцированной динамике кислотоустойчивости эритроцитов (КУЭ), ее факторах и механизмах. В патофизиологии как способ изучения специфических гематологических и неспецифических общеорганизменных закономерностей острого стресса в раннем постагрессивном периоде он также не используется.

Целью исследования являлось на основе экспериментальных и клинических данных о стресс-индуцированной динамике гемолитической стойкости эритроцитов изучить особенности функционирования системы эритронов в раннем постагрессивном периоде с позиций взаимодействия адаптационных систем организма.

Экспериментальная часть работы выполнялась на белых крысах, мышах, собаках. КУЭ фиксировалась при следующих видах острого стресса: гипоксия, иммобилизация, операция, инъекция скипидара, острая коронарная недостаточность, магнитная буря, механическая травма. КУЭ определялась до стрессирования, во время него (в нескольких сериях) непосредственно после, через 1, 2, 3, 6, 12, 24 часа и затем через каждые 24 часа на протяжении 3-7 дней (в ряде случаев – на протяжении 2-3 недель) по классической методике.

В клинической части работы использовалась кровь больных с острой негематологической патологией или обострением хронической (гипертензивные кризы и острая коронарная

недостаточность, инсульт и черепно-мозговая травма, приступ бронхиальной астмы и пневмония, пиелонефрит и почечная колика, переломы костей конечностей и послеоперационный период, печеночная колика и холецистит, язвенная болезнь и панкреатит, острый тромбоз и гангрена конечности). КУЭ фиксировалась в день обращения и затем через каждые 24 часа в течение недели. При острой коронарной недостаточности у человека (нестабильная стенокардия, Q-позитивный и Q-негативный инфаркт миокарда), помимо КУЭ, определялся еще целый ряд общегематологических и биохимических показателей, затем производился анализ функциональных взаимосвязей.

Статистическая обработка и графическое отображение результатов проводилась с использованием стандартных программ Microsoft Excel XP и пакета программ для статистического анализа Statistika 6,0. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью критериев Стьюдента и Уилкоксона-Манна-Уитни. Количественное выражение сходства динамики показателей получали с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

Основные результаты сводятся к следующему. В первые 1-3 часа от момента воздействия стрессора происходит снижение КУЭ. Степень этого снижения прямо пропорциональна силе стрессорного воздействия. Затем происходит рост КУЭ. На максимальных цифрах она держится 24-48-72 часа, в зависимости от тяжести стресса. После этого происходит ее снижение. Степень снижения, степень прироста и скорость возврата КУЭ к исходным величинам напрямую зависят от тяжести стресса, что является выражением дозозависимого от величины стрессора эффекта реакции, согласно закону

Вильдера (Ардта-Шульца). При возникновении осложнения снижение КУЭ замедляется, останавливается либо вновь возникает ее увеличение. При неблагоприятном течении основного патологического процесса и прогрессирующем утяжелении стресса КУЭ неуклонно нарастает вплоть до дня гибели пациента или экспериментального животного. Принципиальная разница в стресс-индуцированной динамике КУЭ при перечисленных патологических процессах и состояниях отсутствует, т.е. речь идет о ее нозологической неспецифичности. Имеет место межвидовое сходство траекторий кислотно-гемолитических эритрограмм в раннем постагрессивном периоде, т.е. речь идет и о видовой неспецифичности стресс-индуцированной динамики КУЭ. Фазовый характер сохраняется, независимо от пола и возраста пациентов. При наличии осложнения и его успешного лечения имеет место суточный сдвиг в динамике КУЭ.

Наивысшая положительная корреляция КУЭ отмечена с компонентами или показателями работы стресс-реализующей системы либо ответа острой фазы (кортизол, общий холестерин, ЛПНП, натрий, кальций, глюкоза и гликогемоглобин, глобулины, амилаза, Alt и Ast, С-РБ, фибриноген, эритропоэтин, общее количество лейкоцитов и нейтрофилов). В свою очередь, наивысшая отрицательная корреляция КУЭ отмечена с компонентами или показателями работы стресс-лимитирующей системы (общий белок, альбумин, инсулин, трийодтиронин, калий, магний, эозинофилы и лимфоциты).

Любопытно и то, что по мере утяжеления повреждения и степени выраженности коронарного стресса и постагрессивной реакции в целом, отмечено увеличение доли сильных свя-

зей и уменьшением доли слабых связей, соответственно, с ростом обобщенного коэффициента корреляции.

Обнаруженные закономерности позволяют сделать следующие выводы.

Стресс-индуцированная динамика гемолитической стойкости эритроцитов, как в эксперименте, так и в клинических условиях, носит фазовый характер, она не имеет видовой, половой и нозологической специфичности, что позволяет рассматривать ее как типовую реакцию системы эритрона на неспецифическое повреждение в организме.

Стресс-индуцированная динамика гемолитической стойкости эритроцитов имеет определенную временную организацию – на максимальных цифрах она находится на протяжении 24-48-72 часов от момента воздействия стрессора и зависит от его силы.

Временная организация, фазовый характер и неспецифичность стресс-индуцированной динамики гемолитической стойкости эритроцитов обусловлены временной организацией, фазовым характером и неспецифичностью самой стресс-реакции как взаимодействия стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем.

Преобладание во взаимодействии адаптационных систем стресс-реализующих механизмов на начальных этапах стресс-реакции сопровождается снижением доли низкостойких форм вследствие их разрушения и общим повышением устойчивости эритроцитов к кислотному гемолизу. На последующих этапах, по мере снижения стресс-реализующей активности и повышения стресс-лимитирующей, происходит возврат кислотных эритрограмм к исходным значениям.

При осложненном течении постагрессивного периода, независимо от его природы, проис-

ходит задержка снижения или повышение гемолитической стойкости эритроцитов. Благоприятное течение постагрессивного периода сопровождается только суточным сдвигом (отсутствие снижения) в динамике КУЭ. Неблагоприятное течение постагрессивного периода, связанное с прогрессированием основного патологического процесса или осложнения, характеризуется неуклонным увеличением времени кислотного гемолиза.

Коронарогенный стресс сопровождается усилением степени сопряженности взаимодействия между различными системами организма, что проявляется увеличением коррелятивных связей между кислотной стойкостью эритроцитов и другими показателями, при этом положительная корреляция динамики параметра отмечена для показателей работы стресс-реализующей системы, а отрицательная – для показателей стресс-лимитирующей системы.

Проведенные экспериментальные и клинические исследования, а также анализ данных литературы, позволяют следующим образом описать концептуальную модель изменений КУЭ при остром стрессе.

Воздействие стрессора приводит к активации симпатoadреналовой системы и выбросу катехоламинов мозговым веществом надпочечников. Катехоламины усиливают свободнорадикальные процессы, что приводит к повреждению мембран ЭЦ, а это сопровождается лизисом наименее резистентных клеток. В оставшихся клетках повышается активность антиоксидантных систем, а гиперкатехоламинемия сменяется гиперкортизолемией, оказывающей мембраностабилизирующее действие. Под действием гормонов стресса усиливается липолиз, что приводит к повышению в крови уровня холестерина и ЛПНП, благодаря

чему в мембране ЭЦ изменяется спектр фосфолипидов – начинают преобладать трудноокисляемые формы (сфингомиелины и холинофосфатиды), за счет поступающего из плазмы крови избытка холестерина. Катехоламины вызывают генерализованный сосудистый спазм, в том числе, и артерий почек. Это приводит к ишемии почечной ткани и усилению образования эритропоэтина, который обладает мембраностабилизирующей активностью. Под действием больших концентраций эритропоэтина значительно усиливается эритропоэз, и в кровь начинают поступать более молодые клетки эритроидного ряда, обладающие более высокой резистентностью. Кроме того, под действием всех этих нейрогуморальных реакций включается стресс-эритропоэз, результатом которого является образование стресс-эритроцитов, имеющих меньшие размеры и деформационную способность, но обладающих аномально высокой резистентностью. При положительной динамике стресса постепенно уменьшается активность стресс-реализующей системы, но растет активность стресс-лимитирующей системы, что и приводит к противоположным нейрогуморальным и метаболическим сдвигам, соответствующим образом отражающимся на динамике КУЭ (она снижается).

Таким образом, к типовым механизмам повышения КУЭ при любом стрессе можно отнести следующие: 1) разрушение наименее резистентных ЭЦ вследствие усиления перекисного окисления липидов их мембран; 2) выход менее зрелых и неповрежденных форм из депо; 3) изменения в соотношении различных фракций липидов, протеинов, полисахаридов мембран ЭЦ, приводящее к модуляции активности ферментов и их комплексов, фиксированных в

мембране или связанных с ней, а также к изменению ее физико-химических свойств; 4) повышение антиоксидантной активности и устойчивости ЭЦ (влияние его собственных и плазменных факторов, эритропоэтина, глюкокортикоидов); 5) стресс-стимуляция эритропоэза с образованием стресс-эритроцитов, обладающих аномально высокой резистентностью. Механизмы снижения КУЭ при стрессе, по видимому, связаны с противоположно направленными процессами.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ТКАНЯХ ПРОМЫСЛОВЫХ РЫБ

С.И. Овчинникова, Н.А. Панова

*ФГОУ ВПО "Мурманский
государственный технический
университет"
Мурманск, Россия*

На кафедре биохимии проведены систематизированные биохимические исследования тканей рыб семейства Корюшковые (*Osmeridae*) для каждого этапа жизненного цикла. В работе представлены данные для мойвы. Установлено, что химический состав мышечной ткани мойвы зависит от сезона вылова. В период зимовки содержание влаги в мышечной ткани мойвы составляет $(72,4 \pm 0,6)\%$, в преднерестовый период (февраль-март) – возрастает до $80,6\text{--}81,4\%$, составляя в среднем $(81,0 \pm 0,5)\%$, в посленерестовый период (май-июнь) – $82,4\text{--}84\%$, среднее значение $(83,0 \pm 0,5)\%$. Проведен также анализ сезонной динамики содержания общего, белкового и небелкового азота в мышечной ткани мойвы. Наименьшее содержание белка отмечено в посленерестовый период (май-июнь) и составляет в среднем $(13,8 \pm 0,6)\%$, наиболее высокое

содержание белка характерно для зимнего периода (декабрь) – $(16,2 \pm 0,1)\%$. Среднегодовое содержание белка в мышечной ткани мойвы составило $14,96\%$. В результате определения водорастворимого белка в мышечной ткани мойвы, установлено, что содержание водорастворимой белковой фракции возрастает перед нерестом и составляет $(1,8\text{--}2,0\%)$, и уменьшается в осенний период до $1,55\text{--}1,75\%$. Проанализирована сезонная динамика суммарного содержания липидов для периода 1998–2004 гг. Интенсивность питания мойвы самая высокая в летние месяцы, в октябре откорм заканчивается, в ноябре-январе рыба практически не питается. В период нагула массовый состав мойвы характеризуется наибольшим количеством полостного жира. В конце периода нагула (осень) наблюдается наиболее высокое содержание липидов – $13,9\text{--}14,2\%$, среднее значение $(14,0 \pm 0,1)\%$; к периоду зимовки (декабрь) содержание липидов снижается и составляет в среднем $(12,8 \pm 0,1)\%$. В преднерестовый период (февраль) содержание жира в мышечной ткани резко снижается до $4,8\text{--}5,3\%$, составляя в среднем $(5,1 \pm 0,2)\%$, что обусловлено расходом жировых запасов в процессе гаметогенеза. Самое низкое содержание липидов, в среднем $(1,62 \pm 0,05)\%$, характерно для нерестового и посленерестового периода (май-июнь). Среднегодовое содержание липидов за период составило $8,34\%$. В результате анализа динамики содержания минеральных веществ в мышечной ткани мойвы нами установлено, что содержание золы колеблется в диапазоне $1,00\text{--}1,65\%$, среднее значение – $1,33\%$; зависимости от стадии жизненного цикла не наблюдается. Содержание исходного аминного азота возрастает в осенний период, что объясняется высокой активностью