

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБМЕН ВЕЩЕСТВ  
ПРИ АДАПТАЦИИ И ПОВРЕЖДЕНИИ  
(ДНИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ НА ДОНУ)**

**МАТЕРИАЛЫ XIII РОССИЙСКОЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
16–17 МАЯ 2014 г.**



**Ростов-на-Дону  
2014**

снижению выраженности гиперэхогенности печени и затуханию эхосигнала, являющихся основными ультразвуковыми диагностическими критериями жирового гепатоза. Значение LA, кодирующее наиболее часто встречающийся пиксель в зоне «А» снизилось, а в зоне «В» имела место тенденция к снижению. Количество же наиболее часто встречающихся пикселей достоверно повысилось как в зоне «А», так и в зоне «В», что по совокупности свидетельствовало о снижении количества жировой ткани, обеспечивающей гиперэхогенность печени в выбранных зонах органа для исследования.

Выводы. Прием комбинированной терапии в течение 3 месяцев нормализует углеводный и липидный метаболизм при сахарном диабете, а также оказывает благоприятное влияние на течение жирового гепатоза. Сочетание фенофибрата и статина наиболее оптимально для коррекции дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа средней тяжести.

#### *Литература.*

1. Алгоритм диагностики и управления сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, Е.В. Доскина, Н.А. Черникова //Клинические рекомендации для практикующих врачей. – М., 2007.
2. Звенигорская Л.А. Клинико-функциональные и морфологические изменения в печени у больных с метаболическим синдромом Consilium medicum //Гастроэнтерология. – 2007. – №2.
3. Ткач С.М. Распространённость, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени //Здоровье Украины. – 2009. – №1–2. – С. 63–65.
4. Фадеенко Г.Д., Колесникова Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме: как лечить? //Клиническая гастроэнтерология (укр.). – 2009. – №1. – С. 55–61.
5. Воробьев С.В., Кузьменко Н.А. Эффективность сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным жировым гепатозом //Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7 (часть 1). – стр. 62–65.

### **Маркёры окислительного стресса при болезни Паркинсона**

*Даниленко А.О., Черникова И.В., Милютин Н.П., Хадзиева Х.И. ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет», кафедра биохимии и микробиологии; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, кафедра неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии ФПК и ППС.*

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой широко распространённое нейродегенеративное заболевание (второе по частоте встречаемости после болезни Альцгеймера) мультифакторной природы. БП характеризуется прогрессирующей дисфункцией и гибелью дофаминпродуцирующих нейронов, избирательно вовлекающихся в патологический процесс. Известно, что болезнь Паркинсона является конформационным заболеванием, связанным с нарушением фолдинга белковых молекул, результатом чего является скопление в нейронах телец Леви – нерастворимых и не подвергающихся деградации агрегатов белка  $\alpha$ -синуклеина. Уже на ранних стадиях агрегации аномальных протеинов образование свободных радикалов является общим фундаментальным молекулярным механизмом патогенеза [1], поэтому важным звеном в концепции нейроратохимических механизмов гибели нейронов при БП по праву считается окислительный стресс. Последний представляет собой, как правило, генерализованный патологический процесс, характеризующийся нарушением динамического баланса в системе прооксиданты/антиоксиданты, и обнаруживается не только в специализированных тканях,

непосредственно вовлеченных в генезис той или иной патологии, но и в таких интегративных тканях, как кровь. В связи с этим были исследованы ключевые нарушения свободно-радикального гомеостаза в крови при болезни Паркинсона.

Исследуемая группа больных включала 28 мужчин и женщин в возрасте  $59,1 \pm 1,1$  год с диагнозом болезнь Паркинсона II-III стадии по шкале Хена и Яра [2]. В качестве контроля использовали кровь 30 условно здоровых людей в возрасте  $46,2 \pm 0,7$  лет обоего пола. В крови (плазма крови, эритроциты, лимфоциты) были определены: интенсивность люминол-зависимой  $H_2O_2$ -индуцированной хемилюминесценции, содержание внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ), суммарная пероксидазная активность плазмы крови (СПА), накопление молекулярных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, малондальдегида и флуоресцирующих продуктов типа оснований Шиффа), содержание стабильных метаболитов  $NO^+$  (нитрит- и нитрат-ионов) активности антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, каталазы, церулоплазмينا, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, содержание восстановленного глутатиона), структурное состояние мембран клеток крови с использованием мембранных зондов (пирен и 1-анилинонафталин-8-сульфонат), а также интенсивность гибели лимфоцитов по экстернализации на поверхности их мембран анионного фосфолипида фосфатидилсерина при помощи FITC-меченого аннексина V.

Исследование кинетики хемилюминесценции плазмы крови как высокочувствительного показателя наличия свободных радикалов и состояния про- и антиоксидантных систем организма показывает, что по сравнению с контрольной группой при БП в плазме крови возрастает содержание сильных окислителей (по данным спонтанной светимости плазмы крови), но снижается содержание катализаторов, разлагающих перекись водорода по свободнорадикальному механизму (по данным о величине быстрой вспышки после введения в систему перекиси водорода). Одним из важнейших активаторов быстрой вспышки  $H_2O_2$ -индуцированной хемилюминесценции является уровень внеэритроцитарного гемоглобина как источника «фентоновски активных» ионов железа ( $Fe^{4+}$ ). Однако определение уровня ВЭГ в плазме крови пациентов не показало статистически значимых изменений, а суммарная пероксидазная активность плазмы, также зависящая от ВЭГ, даже несколько ниже контрольного уровня. Также в группе пациентов на 60% интенсивнее происходит образование пиподиоксильных радикалов и разветвление цепей ПОЛ в ответ на индукцию хемилюминесценции перекисью водорода.

В спонтанную светимость плазмы при люминол-зависимой хемилюминесценции вносят вклад не только активные формы кислорода, но и другие сильные окислители, в том числе, пероксинитрит. В литературе есть данные о возможной роли оксида азота в нейроратохимических механизмах при БП [3, 4]. В плазме крови обследованных больных также обнаружен прирост содержания метаболитов оксида азота ( $NO_x^-$ ) по сравнению с контрольной группой.

Динамика накопления продуктов ПОЛ плазматических липидов и липидов клеток крови у обследованных больных характеризуется увеличением содержания продуктов липопереокисления. При этом накопление их в эритроцитах происходит интенсивнее, чем в плазме крови и в лимфоцитах. Уровень диеновых конъюгатов в крови в среднем возрастает на 20-52%, малондальдегида – на 57-68%, шиффовых оснований – на 22-40%.

Хронический окислительный стресс характеризуется особой динамикой антиоксидантных ферментов. В активности супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов, как и супероксидустраняющей активности плазмы крови, отличии от контрольного уровня не наблюдается. В то же время активность эритроцитарной каталазы ингибируется на 40%. Антиоксидантная система лимфоцитов реагирует иначе – ак-



тивность СОД возрастает по сравнению с контролем на 76%, в то время как активность каталазы имеет тенденцию к снижению. В эритроцитах наблюдается также снижение активности глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы в среднем на 19-22% и снижение клеточного пула глутатион-S-трансферазы. Анализ полуколичественных данных свидетельствует о повышении оксидантной активности церулоплазмينا относительно контрольной группы на 58%. Ферроксидантная активность церулоплазмينا является важнейшим механизмом поддержания нормального уровня окисленного железа в плазме крови [5] и, вероятно, создает предпосылки для быстрого устранения из плазмы крови внеэритроцитарного гемоглобина. Изменения в уровне которого в крови исследуемых больных не обнаруживаются. Структура активного центра и содержание в ЦП ионов меди также позволяют ему проявлять СОД-подобную активность. С другой стороны, оксидантная функция ЦП вовлекает его в метаболизм катехоламинов [6]. Оценка активности церулоплазмينا как возможного маркера нарушения обмена железа при болезни Паркинсона заслуживает внимания. Хотя ткань мозга взрослого человека в норме не обменивается ионами железа с плазмой крови ввиду непроницаемости для них ГЭБ, подтверждением тесной зависимости обмена железа в организме от активности церулоплазмينا является ацерулоплазминемия - заболевание, вызванное мутацией в гене ЦП. Утрата оксидантной активности ЦП вызывает гемосидероз с обширными отложениями железа в тканях различных органов. В свою очередь накопление железа в мозге при ацерулоплазминемии приводит к неврологическим нарушениям [5]. Данные, полученные при использовании зонда пирена, свидетельствуют об изменении структурного состояния мембран клеток крови. Текучесть липидного бислоя и участков аннулярных липидов мембран эритроцитов снижается на 18-23% относительно контроля, что может приводить к изменению подвижности и активности мембраносвязанных ферментов, рецепторного аппарата, белков, обеспечивающих селективную проницаемость мембран. Параметр, характеризующий структурные перестройки мембранных белков эритроцитов, у пациентов с БП незначительно увеличивается. Полярность окружения зонда пирена в липидном бислое эритроцитов возрастает на 23%, но несколько снижается в липидном бислое лимфоцитов. В мембранах лимфоцитов наблюдаются в участках подобные нарушения структурно-функционального состояния: возрастает микровязкость липидного бислоя и эффективность базисного переноса энергии с триптофанов мембранных белков на пирен, что свидетельствует о структурных перестройках в мембранных белках и увеличении степени их погруженности в липидный бислой, а полярность самого липидного бислоя несколько снижается.

В мембранах клеток крови при БП обнаружено снижение интенсивности флуоресценции зонда, несущего единичный отрицательный заряд, - 1-анилинонафталин-8-сульфоната. Уменьшение связывания этого зонда в примембранном слое клеточных элементов крови свидетельствует о росте отрицательного поверхностного заряда их мембран. В эритроцитах в среднем на 37-44%, а в лимфоцитах - на 30-36%. В ходе исследования также был оценен уровень клеточной гибели лимфоцитов. Следует отметить, что роль лимфоцитов в патогенезе болезни Паркинсона в последние годы приобретает все больший интерес в связи с обнаружением в их мембранах некоторых подтипов дофаминовых рецепторов (D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> и D<sub>5</sub>) и некоторых других рецепторных структур, ранее считавшихся специфичными только для нейронов. Следовательно, эти клетки могут быть чувствительны к тем же сигнальным молекулам, что и нейроны, в том числе и дофаминэргические, элиминация которых определяет прогрессирование паркинсонизма [7]. Показано, что в лимфоцитах пациентов обсуждаемой клинической

группы уровень раннего апоптоза (по экспрессии фосфатидилсерина) в полтора раза выше, чем в контрольной.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при ВП молекулярно-клеточные механизмы окислительного стресса тесно связаны с недостаточностью и дисфункцией эндогенных клеточных антиоксидантов, что может определяться не только их истощением из-за хронического нейродегенеративного процесса, но и естественным возрастным снижением мощности эндогенной антиоксидантной системы. В свою очередь, это приводит к развитию каскада патологических реакций, которые способствуют нарушению структурной организации биомембран клеток крови и усилению апоптоза лимфоцитов. Усиление продукции и накопление активных форм кислорода и азота в крови может выступать триггером, усиливающим деструктивные процессы в других тканях, в том числе и в мозге.

#### *Литература*

1. Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease // *Ann Neurol* -2003.-Vol. 53 - Suppl.3 - P S26-S36.
2. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression and mortality // *Neurology* - 1967. -Vol.17. -P 427-442.
3. McCoy M. K., Ruhn K. A., Martinez T. N., McAlpine F. E, Blesch A., Tansey M. G. Intranigral Lentiviral Delivery of Dominant-negative TNF Attenuates Neurodegeneration and Behavioral Deficits in Hemiparkinsonian rats // *Molecular Therapy*. -2008. -Vol.16. - N9. -P.1572-1579.
4. Учакина О.Н., Учакин П.Н., Мезенцева М.В., Карабанов А.В., Полещук В.В., Иванова-Смоленская И.А., Ершов Ф.И. Цитокиновый баланс при болезнях Паркинсона и Вильсона-Коновалова // *Цитокины и воспаление*. - 2007. - № 3. Доступно по URL: <http://www.cytokines.ru/2007/3/Art11.php>
5. Moussa L.Z., Youdim B.H., Riederer P., Connor J.R., Crichton R.R. Iron, Brain Ageing and Neurodegenerative Disorders//*Nat.Rev.Neurosci.*-2004.-V.5.-№11.-P.863-873.
6. Шевченко О.П., Орлова О.В. Клинико-диагностическое значение церулоплазмина // *Клиническая лабораторная диагностика*. - 2006. - №7. - С.23-33.
7. Caronti B., Antonini G., Calderaro C., Ruggieri S., Palladini G., Pontieri F.E. Dopamine transporter immunoreactivity in peripheral blood lymphocytes in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* - 2001. -V.108. - P. 803-807.

### **Некоторые показатели обмена липидов мембран эритроцитов и их антиоксидантная обеспеченность у женщин, больных хроническим алкоголизмом**

*Дашаев И.З., Ломаковский А.Н., Ломаковский Н.С. ГБОУ ВПО РосИГМУ Минздрава России, кафедра общей и клинической биохимии № 1.*

В последние годы вопросы лечения хронического алкоголизма и различных наркоманий являются предметом многих научных исследований. Список веществ, вызывающих пристрастие, включает соединения различных фармакологических классов: общие анестетики, снотворные и седативные средства, транквилизаторы, психостимуляторы, психодислептики, анальгетики. Очевидно, что общая наркотическая потенция, свойственная столь разнообразному набору соединений должна базироваться на "общем знаменателе" суть которого состоит в наличии общей мишени действия препаратов, а также этанола. В настоящее время существует несколько гипотез, касающихся механизмов развития токсикоманий и алкоголизма, построенных на принципах торможения ферментативной активности, рецепторной индукции, изменениям в структуре биологических мембран. Известно, что липиды,