

УДК 577.352.3: 616.5-002.2]-074

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ И ОЛИГОПЕПТИДОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ С СИНДРОМОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Т.В. Копытова, О.Н. Дмитриева, Л.Н. Химкина, Г.А. Пантелеева

*ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский
кожно-венерологический институт», Нижний Новгород, Россия
(603006, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Ковалихинская 49-г) edition@rae.ru*

Представлены данные об уровне окислительной модификации белков в крови больных тяжелыми распространенными дерматозами на фоне развития синдрома эндогенной интоксикации. Показано, что наличие в крови больных большого количества веществ низкой и средней молекулярной массы сопровождается повышением уровня общей окислительной модификации белков и снижением уровня окислительной модификации олигопептидов. На основании полученных данных в комплексную терапию распространенных тяжелых дерматозов предлагается включать лекарственные препараты дезинтоксикационного действия. Ключевые слова: олигопептиды, дерматозы, эндогенная интоксикация

В последние десятилетия признается важная роль синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) в механизмах развития большинства заболеваний. Согласно сложившемуся представлению, ЭИ – это состояние, обусловленное деструктивными процессами, в результате которых в жидкостях и тканях организма накапливаются в нефизиологических концентрациях промежуточные и конечные продукты нормального обмена веществ и нарушенного метаболизма [11]. Они обладают токсическим потенциалом и вызывают дисфункцию различных органов и систем [9]. В последнее время особым приоритетом для объективной оценки наличия ЭИ пользуется метод определения веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ). Концентрация ВНСММ является интегральным и объективным показателем токсичности определенной среды организма независимо от этиопатогенетических особенностей того или иного заболевания. Существует мнение о том, что уровень ВНСММ прежде всего отражает степень патологического белкового метаболизма и коррелирует с основными клиническими и лабораторными прогностическими критериями обменных нарушений [6]. Установлена тесная связь между концентрацией

ВНСММ и усилением свободно-радикальных процессов в организме, которые приводят к образованию продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и белков [1, 8, 10]. Со своей стороны, окислительная модификация белков (ПОБ) вызывает как минимум три типа изменений физико-химических свойств белковой молекулы: фрагментацию, агрегацию и подверженность протеолизу [2, 5]. В результате происходит либо образование продуктов с высокой функциональной активностью, либо инактивация активных центров ферментов, либо модификация белковых молекул, что способствует усугублению клинической картины основного патологического состояния.

При хронических вялотекущих заболеваниях, к которым относятся тяжелые распространенные дерматозы, в отличие от картины посттравматических процессов ЭИ не имеет четких клинических признаков. В связи с этим в дерматологической практике имеет значение поиск более информативных, в частности, лабораторных, критериев оценки ЭИ [7].

Целью настоящего исследования явилось определение степени окислительной модификации белков и ее взаимосвязи с уровнем ВНСММ для характеристики

эндотоксических процессов при тяжелых распространенных дерматозах.

Материалы и методы исследования: изучен уровень ВНСММ при таких тяжелых распространенных дерматозах, как псориаз (ПС), акантолитическая пузырчатка (АП), токсидермия (ТД). Обследовано 46 больных, из них 22 – с распространенным псориазом (ПС), 9 – с акантолитической пузырчаткой, 15 – с различными формами тяжелых токсидермий (ТД). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Все больные находились на стационарном лечении в клинике Нижегородского научно-исследовательского кожно-венерологического института.

Определение уровня веществ низкой и средней молекулярной массы проводили по методу М.Я. Малаховой в модификации В.В. Николайчика [12]. Принцип метода заключается в осаждении белковых молекул 0,2 М раствором хлорной кислоты (ХК) с последующим измерением оптической плотности супернатанта в спектре

длин волн от 190 до 302 нм. Количество олигопептидов (ОП) в составе ВНСММ оценивалось по уровню белка в супернатанте с использованием метода Лоури. В работе использовались диагностические наборы фирмы «Синтакон». Определение окислительной модификации белков и олигопептидов проводилось по уровню карбонильных производных, выявляемых в реакции с 2,4-динитрофенилгидразином [3].

Полученные данные обработаны с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel. Сравнение средних показателей производили с помощью стандартных методов вариационной статистики. Различия в показателях считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования: как показали полученные нами результаты, при изучаемых дерматозах наблюдается достоверное увеличение содержания в плазме крови среднемолекулярных веществ относительно уровня здоровых лиц (табл. 1).

Таблица 1

Уровень ВНСММ в сыворотке и эритроцитах крови больных тяжелыми распространенными дерматозами и в контрольной группе ($M \pm m$)

Группы	n	Показатели	
		Σ ВНСММ сыворотки, у. е.	Σ ВНСММ эритроцитов, у. е.
Контроль	30	58,23±1,62	49,22±1,85
Дерматозы	46	69,15±2,59*	53,43±2,39

* – достоверность различий с контролем ($p < 0,05$)

При анализе спектра Σ ВНСММ было выявлено, что у больных тяжелыми распространенными дерматозами наблюдается смещение первого пика спектральной кривой с 206 нм (характерного для относительно здоровых лиц) на 210 нм. При этом значительный вклад в увеличение содержания ВНСММ происходит за счет количества веществ, регистрируемых в диапазоне длин волн 210 – 230 нм. На этих длинах волн регистрируются вещества преимущественно катаболической природы. Их содержание возросло на 20 % по сравнению с контрольной группой. Несколько меньше увеличилось количество продуктов деградации белков, выявляемых

при 280 нм. При всех дерматозах выявлено достоверное снижение количества общего белка в сыворотке крови и повышение уровня олигопептидов (ОП) в составе ВНСММ. Повышенное содержание ОП было отмечено у 75,5 % больных ПС, 61,5% – больных ТД и 50,0 % – больных АП.

Известно [2, 4], что деструктивные процессы белкового обмена идут по двум направлениям: образование карбонильных производных в результате общей окислительной модификации белков – ОМБ и фрагментации модифицированных молекул – образование олигопептидов (ОП). На наш взгляд, олигопептиды (кислоторас-

творимые пептиды) необходимо рассматривать как один из конечных продуктов окислительной модификации белков. В общем спектре ВНСММ основная масса ОП регистрируется в интервале длин волн от 190 до 230 нм и меньшая – при 270 – 280 нм.

В результате реакции окисления белков могут образовываться альдегидные и кетонные группировки аминокислотных остатков, которые взаимодействуют с 2,4 ДНФГ. Для алифатических альдегид-динитрофенилгидразонов нейтрального характера спектр поглощения находится в диапазоне 230 – 558 нм, основного характера – 258 – 270 и 428 – 530 нм. Для алифатических кетон-динитрофенилгидразонов нейтрального характера спектр поглощения 363–367 нм, основного характера – 524 – 535 нм. Используемые нами длины

волн позволяют оценить количество алифатических альдегид- (230 и 530 нм) и кетон-динитрофенилгидразонов (363 нм) нейтрального и основного характера (270 нм и 530 нм соответственно).

В табл. 2 представлены данные об уровне ОМБ в плазме крови исследованных нами больных. Оказалось, что в общей группе больных относительно контроля не было найдено отличий ни по одному из показателей ОМБ. При дальнейшем анализе полученных данных удалось выяснить, что изученные показатели ОМБ достоверно различаются между группами больных в зависимости от наличия ЭИ, которое оценивалось по уровню Σ ВНСММ в плазме крови (таблица 2) и тяжести клинического состояния больных – изменение цвета, воспалительные реакции и степень поражения кожных покровов.

Таблица 2

Окислительная модификация белков (опт. ед./г белка) в сыворотке крови у больных тяжелыми распространенными дерматозами в зависимости от наличия ЭИ (M±m)

Группы	N	Длина волны, нм			
		230	270	363	530
Контроль	30	44,5±3,86	55,48±5,5	52,5±4,35	36,4±4,48
Общая группа	46	45,5±3,25	58,2±4,88	59,97±3,64	30,4±2,47
Дерматозы с ЭИ	22	50,03±5,8**	62,05±7,9**	63,4±6,4***	36,0±4,88**
Дерматозы без ЭИ	24	32,34±4,31*	34,5±5,68*	43,47±6,33*	21,2±3,18*

* – достоверность с контролем (p<0,05); ** – достоверность между подгруппами (p<0,05)

У больных с диагностируемой ЭИ на всех длинах волн, кроме 530 нм, отмечается тенденция к повышению показателей ОМБ по сравнению с контролем, а при отсутствии ЭИ выявляется достоверное их снижение. То есть наличие ЭИ манифестируется достоверным повышением всех видов карбонильных производных. Коэффициент корреляции между уровнем ВНСММ и суммарной ОМБ составил 0,75. Из этого следует, что ЭИ характеризуется повышением степени окисляемости белко-

вых молекул, что, очевидно, связано с деструктивным влиянием циркулирующих в крови эндотоксинов, а сниженная степень окисляемости белков как раз является основой «нормального» количества ВНСММ в крови данных больных.

В табл. 3 представлены сведения об окислительной модификации олигопептидов в общей группе больных тяжелыми дерматозами и в зависимости от наличия эндоинтоксикации.

Таблица 3

Окислительная модификация олигопептидов (опт.ед/г белка) у больных тяжелыми дерматозами в зависимости от наличия эндоинтоксикации (M±m)

Группы	n	Длина волны, нм	
		230	270
Контроль	30	0,156±0,02	0,042±0,005
Общая группа больных дерматозами	46	0,25±0,025*	0,07±0,007*
Дерматозы с ЭИ	22	0,17 0,013**	0,05±0,005**
Дерматозы без ЭИ	24	0,32±0,039*	0,09±0,012*

* – достоверность с контролем (p<0,05); ** – достоверность между группами с ЭИ (p<0,05)

Исходя из данных табл. 3, можно заключить, что для общей группы больных тяжелыми распространенными дерматозами характерно достоверное увеличение общей окислительной модификации олигопептидов относительно контроля. Однако одновременное наличие ЭИ у больного проявляется снижением количества карбонильных производных олигопептидов.

Подобный эффект, очевидно, обусловлен тем, что при развитии ЭИ у больных дерматозами олигопептиды и фрагменты белковых молекул, содержащих ароматические аминокислоты и входящие в состав ВНСММ, не содержат дисульфидных связей, т. е. тех связей, по которым происходит окисление или которые необходимы для осуществления окисления белковой молекулы.

Увеличение окисленных фрагментов ОП у больных без диагностируемой ЭИ, очевидно, свидетельствует о наличии у них компенсаторных адаптационных механизмов, препятствующих накоплению ВНСММ.

Таким образом, при тяжелых распространенных дерматозах происходит увеличение содержания в плазме крови веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов относительно уровня здоровых лиц, что свидетельствует об эндогенной интоксикации организма. В общей группе больных тяжелыми распространенными дерматозами увеличивается количество всех видов карбонильных производных олигопептидов. Наличие синдрома эндогенной интоксикации характеризуется повышением уровня общей окислительной модификации белков и снижением уровня окислительной модификации

олигопептидов. Очевидно, это обуславливает накопление и циркуляцию в крови патологических эндотоксинов, что приводит к необходимости назначения лекарственных препаратов дезинтоксикационного воздействия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Асташова Т.А., Асташов В.В., Морозов С.В. Хромато-масс-спектрофотометрический анализ продуктов ПОЛ в органах и тканях в условиях модели токсикоза // *Вопр. биол. мед. и фарм. химии.* – 1998. – № 4. – С. 52 – 55.
2. Дубинина Е.Е., Шугалей И.В. Окислительная модификация белков // *Успехи современной биологии.* – 1993. – № 1. – С. 71 – 79.
3. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительные модификации белков сыворотки крови человека, метод ее определения // *Вопросы медицинской химии.* – 1995. – № 1. – С. 24 – 26.
4. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. – СПб.: Изд-во «Мед. Пресса», 2006. – 397 с.
5. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. Активированные кислородные метаболиты в биологических системах // *Успехи современной биологии.* – 1993. – № 3. – С. 286 – 296.
6. Коничева И.Н. Особенности течения синдрома эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2000. – 24 с.
7. Копытова Т.В., Добротина Н.А., Химкина Л.Н., Ларина Т.Н. Лабораторная

диагностика эндоинтоксикации при хронических дерматозах // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 1. – С. 14 – 17.

8. Копытова Т.В., Абалихина Е.П., Щелчкова Н.А. Значение перекисного окисления липидов в биологических субстратах для оценки обменных процессов при псориазе // Клин. лаб. диагностика. – 2007. – № 11. – С. 20 – 23.

9. Корякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 2. – С. 3 – 8.

10. Лашкина Н.С. Возможность донозологической диагностики состояния кожи // Эксп. и клинич. дерматокосметология. – 2004. – № 3. – С. 14 – 16.

11. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эффер. терапия. – 2000. – № 4. – С. 3 – 14.

12. Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В. и др. Способ определения «средних молекул» // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 13 – 17.

OXIDATIVE MODIFICATION BLOOD PROTEINS AND OLIGOPEPTIDES IN PATIENTS WITH CRONICAL DERMATOSES AND ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME

T.V. Kopytova, O.N. Dmitrieva, L.N. Khimkina, G.A. Panteleeva

*Nizhniy Novgorod research dermatovenerologic institute, Nizhni Novgorod, Russia
(603006, Russia, Nizhni Novgorod, street Kovalihinsky, 49-g) edition@rae.ru*

The review is devoted to oxidative modification blood proteins and oligopeptides in patients with dermatoses and endogenous intoxication syndrome. It was shown, that increasing the blood low and middle - mass molecules in patients with hard generalized dermatoses is accompanied with augmentation total level of oxidative modification blood proteins and decrease of degree oxidative modification oligopeptides. According to obtain date, authors propose to include medicinal with property the detoxication in the general therapy patients with hard generalized dermatoses.

Key words: oligopeptides, dermatoses, endogenous intoxication syndrome