

# ФЕРМЕНТЫ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Косякова Н.И.<sup>1</sup>, Захарченко М.В.<sup>2</sup>, Кондрашова М.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУЗ Больница Пущинского Научного Центра РАН, г.Пущино

<sup>2</sup> ФГБНУ Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пущино

## ENZYMES OF ENERGY METABOLISM IN THE PATHOGENESIS OF ATOPIC ASTHMA

Kosyakova N.I.<sup>1</sup>, Zakharchenko M.V.<sup>2</sup>, Kondrashova M.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> FGBHF Hospital of Pushchino Scientific Center RAS, Pushchino

<sup>2</sup> FSSI Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Pushchino

**В**едущая роль МХ установлена в формировании многих патологических состояний: при метаболическом синдроме, сахарном диабете 2 типа, гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваниях, ожирении [1.2.]. Другой очень важной проблемой практического здравоохранения стала проблема хронических заболеваний бронхов и легких [3.4.], где одним из ведущих факторов патогенеза хронического воспаления является оксидативный стресс, особенно у курящих и страдающих ожирением пациентов [5.6.]. Центральную роль в развитии этих заболеваний играет нарушение нормальных процессов окисления в митохондриях, метаболизма энергетических субстратов, что формирует дополнительный порочный метаболический круг развития патологических изменений на уровне клеточного дыхания. Работами Кондрашовой М.Н. было показано, что симпатическая регуляция тесно связана с митохондриями через янтарную кислоту и окисляющий её фермент – сукцинат-дегидрогеназу (СДГ), которая играет ключевую роль в энергообеспечении функциональной деятельности клеток [7.8.]. В пределах физиологической нормы симпатическая активация усиливает энергетическое обеспечение физиологических функций за счёт усиления распада жиров и углеводов. Однако симпатическая гиперактивация приводит к дисбалансу между процессами катаболизма и восстановительными биосинтетическими процессами, и это формирует дополнительный порочный метаболический круг развития патологии на уровне клеточного дыхания. Исследования последних лет показали, что СДГ также является и мишенью и посредником действия адреналина/норадреналина в МХ. Активность СДГ избира-

тельно активируется при экспериментально вызванном усилении адренергической регуляции в организме [9.10.11.].

Изучение выраженности таких нарушений при хронических респираторных заболеваниях послужило целью настоящего исследования.

**Цель.** Изучить показатели активности митохондриального фермента – сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и фермента гликолиза – лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у пациентов атопической бронхиальной астмой (АБА).

**Материалы и методы.** Под динамическим наблюдением в течение 12 месяцев находились 74 пациента (м.-44 и ж.-30) с верифицированным диагнозом АБА, среднетяжёлой, персистирующей. В течение последнего года все больные сохраняли хороший контроль над симптомами АБА на фоне терапии ДДБА/ИГКС. Пациенты 1гр. (n=36) получали форматерол/будесонид (Ф/БД) в режиме гибкого дозирования и 2гр. (n=38) – салметерол/флутиказона пропионат (С/ФП) в режиме постоянного дозирования. Объём форсированного выдоха  $69,9 \pm 11,6\%$  D. Суточная вариация пиковой скорости  $27,9 \pm 8,1$ . Сопутствующие аллергические заболевания регистрировались у 53 пациентов (71,6%). Сенсибилизация к бытовым аллергенам – у 22 (29,7%) больных, к пыльцевым – у 19 (25,7%) и грибковым аллергенам – у 11 (14,8%). Средний возраст –  $44,2 \pm 6,2$  г. (16-72). По длительности заболевания больные распределились следующим образом: до 5 лет – 6 больных (8,1), 5-10 лет – 18 (24,3%), 11-15 лет – 34 (45,9%), свыше 15 лет – 16 (21,6%). Курящих было 37 человек (70,2%), м.-26 (59,4%), ж.-11 (29,8%). Индекс массы тела  $34,2 \pm 8,2$  (18,6 – 39,7). При обострении разрешалось пользо-

ваться  $\beta$ -2-агонистами короткого действия. Обострения и ночные симптомы на фоне лечения ДДБА/ИГКС отсутствовали, регистрировались только редкие приступы в дневное время (менее 2 за неделю), которые быстро купировались  $\beta$ 2-агонистами короткого действия. В течение 12 месяцев 2-кратно цитобиохимическим методом – ЦБХ [8.] исследовалась активность ферментов митохондрий и цитозоля в лимфоцитах на мазке крови: - сукцинатдегидрогеназы (СДГ) – проба с добавлением в среду инкубации 5 мМ янтарной кислоты (ЯНТ) - субстрат СДГ; которая является ключевым ферментом, характеризующим окислительную активность митохондрий (МХ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) проба с добавлением 5 мМ лактата (ЛАК), которая участвует в распаде глюкозы до молочной кислоты в анаэробных условиях активность митохондриального фермента (СДГ) и фермента гликолиза (ЛДГ) изучены у пациентов 1 и 2 гр. и в контрольной группе практически здоровых (n=10) = 3гр. Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0. Различия показателей считались достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При анализе показателей активности митохондриального фермента СДГ и фермента гликолиза – ЛДГ у пациентов АБА в зависимости от длительности заболевания было установлено, что у пациентов с длительностью аллергического воспаления до 10 лет, не зависимо от проводимой терапии, уже выявлялись нарушения их активности: средние значения активности СДГ составили  $2,9 \pm 3,2$  у.е. и одновременно самые высокие значения ЛДГ -  $6,8 \pm 7,6$  у.е. ( $p < 0,05$ ).

В контрольной группе СДГ –  $1,3 \pm 1,8$  у.е. и ЛДГ –  $3,9 \pm 2,9$  у.е. ( $p < 0,05$ ). Такие значения всегда настораживают, так как высок риск, когда активация может перейти в гиперактивацию и в дальнейшем в ингибирование, что и наблюдалось у пациентов, имеющих длительность аллергического воспаления более 10 лет. Была выявлена значительная активация дыхания (активность СДГ) со снижением гликолиза (активность ЛДГ), которое может отражать ослабление восстановительных биосинтетических процессов. Такая активация СДГ, а, следовательно, и активация адренергической системы может быть следствием более выраженной гипоксии.

На фоне терапии С/ФП наблюдалось повышение активности СДГ ( $p < 0,05$ ) и она была выше по сравнению с остальными группами. В группе пациентов с базисной терапией Ф/БД повышение СДГ превышало значения контрольной группы ( $p > 0,02$ ), но были ниже, чем в группе С/ФП. Ак-

тивность фермента гликолиза была выше у пациентов гр 2. Соотношение ЛДГ/СДГ в 1гр оказалось значительно ниже, чем у пациентов 2 и 3гр. наблюдений. Через 2 месяца отмечено дальнейшее постепенное снижение активности СДГ в 1гр. и снижение активности ЛДГ, что указывало на более глубокие нарушения энергетического обмена. Режим дозирования также влиял на активность митохондриальных ферментов и у пациентов 2гр. эти нарушения были менее выражены. Отношение ЛДГ/СДГ выступает в качестве интегрального и более чувствительного показателя энергетического обмена, который изменится даже при незначительном повышении активности СДГ. Таким образом, митохондриальные ферменты лимфоцитов отражают снижение энергетического обмена у пациентов АБА, а соотношение ЛДГ/СДГ оказалось более чувствительным показателем изменений энергетического обмена. Кроме того, активность СДГ и соотношение ЛДГ/СДГ зависели как от режима дозирования, так и от длительности аллергического воспаления.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Очерки митохондриальной патологии. Сухоруков В.С. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. 288 с.
2. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина: проблемы и задачи. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012; 57: 4(2): 4-13
3. Чучалин А.Г. Пульмонология: Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2014, с.800
4. Курбачева О.М. Бронхиальная астма. Что можно сделать для достижения контроля заболевания // Практическая медицина. 2012. 09. № 6 (61)
5. Bowler R.P Oxidative stress in the pathogenesis of asthma // Curr Allergy Asthma Rep. – 2004. – V. 4, № 2. – P. 116-122.
6. Chung K.F. Molecular mechanisms of oxidative stress in airways and lungs with reference to asthma and chronic obstructive pulmonary disease / K.F. Chung, J.A. Marwick // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2010. – № 1203. – P. 85-91. Diet and asthma: vitamins and methyl donors / Y.Y. Han [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2013. – № 1(10). – P. 813-822.
7. Ercan H., Birben E., Dizdar E. A. et al. Oxidative stress and genetic and epidemiologic determinants of oxidant injury in childhood asthma // J Allergy Clin Immunol. 2006. V.118, № 5. P. 1097–1104.
8. Патент Кондрашова М.Н., ОАО ДИОД, Захарченко М.В., Хундерякова Н.В., Маевский Е.И. Пат. № 2007143021/15 (047111). Россия. Цитобиохимический способ определения активности сукцинатдегидрогеназы, окисления эндогенной янтарной кислоты, сигнального действия микромолярных концентраций янтарной кислоты, его применение для количественной оценки уровня адренергической регуляции в организме, среда и набор для осуществления способа. 23 Бюллетень Роспатента. 20.08.2009, №2364868
9. Kondrashova M, Zakharchenko M, Zakharchenko A, Khunderyakova N, Maevsky E. Study of Succinate Dehydrogenase and  $\alpha$ -Ketoglutarate Dehydrogenase in

Mitochondria inside Glass-Adhered Lymphocytes under Physiological Conditions. The Two Dehydrogenases as Counterparts of Adrenaline and Acetylcholine Regulation. In: Dehydrogenases. ISBN 978-953-307-019-3. Book edited by: Prof. Rosa Angela Canuto. Dept. of Experimental Medicine and Oncology, University of Turin, 2012. Italy.

10. Сухоруков В.С. Проблемы диагностики митохондриальной недостаточности. Клинико-лабораторный консилиум. 2012; 2: 41-47.

11. Кондрашова М.Н., Захарченко М.В. и др. Состояние сукцинатдегидрогеназы в организме – «выведенное из равновесия» или гиперактивность // Биофизика, 2013, том 58, вып. 1, с. 106–116

## РЕСПУБЛИКА КАРЕЛИЯ: АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ (НА ПРИМЕРЕ БОЛЬНИЦЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ Г. ПЕТРОЗАВОДСКА)

Кривонкина Е.А., Юдина С.М., Бакхирев А.М.

Больница скорой медицинской помощи г. Петрозаводск.

### KARELIA: ALLERGIC SHEET (FOR EXAMPLE EMERGENCY HOSPITAL IN PETROZAVODSK)

Krивonkina E.A., Yudinа S.M., Bakhirev A.M.

Emergency hospital in Petrozavodsk.

Республика Карелия является одним из субъектов РФ, приравненных к территории Крайнего Севера [4]. Уровень общей заболеваемости северян в 3-5 раз превышает общероссийские показатели, среди них лидирующие позиции занимают респираторные заболевания, болезни сердечно-сосудистой системы, онко- и эндокринная патология, нарушения репродуктивной функции [4,11]. В последнее десятилетие в регионе отмечается высокий рост аллергопатологии, а количество впервые зарегистрированных случаев аллергических заболеваний в Карелии увеличилось в 2,5 раза.

Следует отметить, что структура аллергопатологии в Карелии несколько отлична от общероссийской, где лидирующие позиции занимают бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит [6]. По данным официальной статистики в Карелии, в структуре аллергических болезней преобладает также бронхиальная астма (34,9%), далее следуют крапивница и ангиоотеки (26,2%), аллергический ринит (16,8%), контактно-аллергический (15,2%) и атопический дерматит (6,9%). Наиболее частыми причинами госпитализации в БСМП г. Петрозаводска являются генерализованные формы крапивницы и

ангиоотеки, на долю которых приходится 41,6% и 22,5% соответственно всех госпитализаций по поводу аллергических заболеваний. Высоким остаётся процент госпитализации больных с бронхиальной астмой (30,2%).

Наблюдающийся рост аллергопатологии в мире, в том числе в нашей стране, рассматривают как неинфекционную эпидемию, характеризующую состояние здоровья населения [2]. По данным ВОЗ, в тройку лидирующих патологий по уровню высокого социально-экономического ущерба, негативному влиянию на индекс здоровья и качество жизни пациентов вошли и аллергические заболевания [3]. В связи с этим, изучение причин, механизмов развития аллергопатологии и на основании этого разработка национальных программ, направленных на снижение аллергозаболеваемости, оптимизацию способов оказания специализированной помощи, являются приоритетными направлениями, особенно в регионах с высокой заболеваемостью, таких как Карелия [17].

Географическое расположение Карелии обуславливает негативные природно-климатические условия региона, приводящие к напряжению регуляторных механизмов, снижению резервных