

систем и оценку их эффективности в комплексной терапии неспецифических заболеваний легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афонина Г.Б., Брюзгина Г.С., Кравченко Э.Я. // Биоантиоксидант: Тезисы докладов 3-й Всесоюзной конф.— Черноголовка, 1989.— Т.2— С.46—47.
2. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте / Бурлакова Е.Б., Алесенко А.И., Молочкина Е.М. и др.— М.: Наука, 1975.
3. Дин Р. Процессы распада в клетке: Пер. с англ.— М., 1981.
4. Добровинская О.Р., Корыстов Ю.Н., Шапошникова В.В. и др. // Иммунология.— 1989.— № 2.— С.41—43.
5. Зимин Ю.И. Стресс: иммунологические аспекты.— М., 1983.— С.41—43.
6. Лесков В.П., Дьяков Г.Н., Чередеев А.Н. и др. // Докл. АН СССР.— 1981.— Т.258, № 5.— С.1255—1258.
7. Новоженев В.Г., Ермаков Е.В., Филимонов П.А., Коломоец Н.М. // Биоантиоксидант. Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конф.— Черноголовка, 1986.— С.79.
8. Чучалин А.Г., Ноников Е.В. // Клин. мед.— 1991.— № 1.— С.71—74.
9. Hollenberg M.D. // Experientia.— 1986.— Vol.42, № 7.— P.718—722.
10. Starke P.E., Farber J.L. // J. Biol. Chem.— 1985.— Vol.260, № 18.— P.10099—10104.

Поступила 21.10.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.233-002.2-07:[616-008.939.15+616.155.33-008.831]-074

Ю.Д.Шакалите, Л.Д.Сидорова, А.С.Логвиненко, П.О.Кузнецов

АКТИВНОСТЬ ХОЛЕСТЕРОЛЭСТЕРАЗЫ МОНОЦИТОВ КРОВИ И ДИНАМИКА ЛИПИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

Кафедра внутренних болезней для субординаторов лечебного факультета Новосибирского медицинского института

THE CHOLESTEROLESTERASE ACTIVITY OF BLOOD MONOCYTES AND LIPID PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS (CB)

Y.D.Shakalite, L.D.Sidorova, A.S.Longunenko, P.O.Kusnetsov

Summary

75 conventionally healthy persons and 91 males with CB aged from 20 to 49 years were examined. The patients were divided into groups in relations to the disease duration and the bronchitis entity. The cholesteroesterase activity of blood monocytes was determined by the method of Brecher P. et al., and the content of common cholesterine, triglycerides, cholesterine of high density lipoproteids was evaluated with autoanalyser AA-P of "Technicon".

The study revealed that in patients with CB with the increase of the disease duration the activity of cholesteroesterase of blood monocytes was diminished significantly in comparison with the control group. In that time the clinico-morphological entity of CB did not influenced essentially on the enzyme activity change. In patients with the high clinicolaboratorial activity of the disease the activity of cholesteroesterase was increased significantly during the sharp decrease of the common cholesterol level while the enzyme activity and common cholesterol concentration were diminished in subjects with the similar clinics though without the laboratorial changes.

Резюме

Обследовано 75 практически здоровых лиц и 91 больной хроническим бронхитом мужчины в возрасте 20—49 лет. Больные разделены на группы в зависимости от давности заболевания, варианта бронхита. Активность холестеролэстеразы моноцитов крови определяли методом P.Brecher et al., а содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности — на автоанализаторе АА-П фирмы "Technicon".

При исследовании было выявлено, что у больных хроническим бронхитом с увеличением давности заболевания активность холестеролэстеразы моноцитов крови достоверно снижена по сравнению с контрольной группой. При этом клинико-морфологический вариант хронического бронхита не оказывал существенного влияния на изменение активности фермента. У больных с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания активность холестеролэстеразы была достоверно повышена при резком снижении уровня общего холестерина, в то время как у лиц со сходной клинической картиной, но без изменения лабораторных показателей активность фермента и концентрация общего холестерина были снижены.

В последнее время значительную роль в патогенезе хронического бронхита отводят сурфактантной системе легких и альвеолярным макрофагам появление которых в легочной ткани отражает интенсивность местных защитных механизмов [1].

Известно, что утилизация сурфактантного комплекса осуществляется с помощью фагоцитирующих альвеолярных макрофагов. При функциональной недостаточности в ответ на избыточную продукцию сурфактанта происходит накопление в альвеолах фосфолипидного материала (альвеолярный липопро-теиноз) [2]. При этом большое функциональное значение имеют нейтральные липиды, обеспечивающие физиологические реакции сурфактантной системы легких. Так, например, холестерин (ХС) и его эфиры обеспечивают функцию липидного биослоя мембраны, и нарушение соотношения, в особенности их увеличение в экспирате, рассматривается как процесс дестабилизации структур сурфактанта и ведет к хронизации патологического процесса в легких [4].

Наряду со всесторонним изучением липидов и липо-протеидов крови у больных хроническими заболеваниями легких имеет большое значение определение активности липолитических систем, в первую очередь холестеролэстеразы (ХЭ). Активность ее выявляется не только в поджелудочной железе, но и в макрофагах легких, в моноцитах крови.

Динамика активности ХЭ моноцитов крови с одновременным определением основных липидных фракций сыворотки крови у больных хроническим бронхитом отражает не только патологический процесс в легочной ткани, но и может служить одним из диагностических критериев для раннего выявления данной патологии.

В задачу нашего исследования входило изучение активности ХЭ моноцитов крови и липидных показателей у здоровых и больных хроническим бронхитом.

Обследован 91 больной хроническим бронхитом мужчина в возрасте 20—49 лет с длительностью заболевания от года до нескольких лет. Контрольную группу составили 75 практически здоровых лиц такого же возраста. Больным проводилось комплексное лечение антибактериальными, бронхолитическими, отхаркивающими средствами, применялись физиотерапевтические процедуры. Наблюдаемые больные были разделены на группы: 1-я — больные с необструктивным бронхитом (45 человек); 2-я — больные с обструктивным бронхитом (46 человек). Дыхательная недостаточность отсутствовала у 30 больных, I степени была у 38 больных; II степени — у 23. У 6 больных заболевание осложнилось развитием легочной гипертензии, у 11 человек — легочно-сердечной недостаточностью I—II ст. У 59 больных отмечалось развитие пневмосклероза и эмфиземы легких.

Изучение активности ХЭ моноцитов крови проводилось у больных в зависимости от давности заболевания, варианта хронического бронхита. Отдельно была выделена группа больных, у которых обострение хронического бронхита сопровождалось лихорадкой, общей интоксикацией, повышением показателей острофазовых проб в крови. Изменение активности

фермента в этой подгруппе сравнивалось со значением активности у больных со сходной клиникой заболевания, но без реакции со стороны периферической крови.

Уровень общего ХС, триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли с помощью автоанализатора АА-П фирмы "Technicon" на базе лаборатории клинической биохимии Института терапии РАМН. Все исследования выполнены в соответствии с методическими рекомендациями лаборатории популяционных исследований Института профилактики неинфекционных заболеваний Всесоюзного центра профилактической медицины при МЗ РФ и Центра стандартизации липидных исследований при ВОЗ в Праге.

Кровь для биохимического исследования брали вакуумированными пробирками из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания в 1-е сутки пребывания больных в стационаре. В качестве стабилизатора использовали раствор — трилон Б. Моноциты выделяли в градиенте плотности верографин — фиколл. Активность ХЭ измеряли методом P. Buecher et al. [8], адаптированным для определения активности фермента в гомогенате мононуклеарной смеси. Гидролазную активность мононуклеарной смеси определяли после механического разрушения клеток тefлоновым пестиком. Концентрацию белка измеряли методом Lowry.

Исследуемая система состояла из: 0,1 мл 0,2 М ацетатного буфера (рН 4,2); 0,2 мл гомогената мононуклеарных клеток, содержащих 0,1 г/л белка; 0,03 мл фосфолипидных везикул. Смесь инкубировали 2 часа при 37°C и постоянном встряхивании. Далее образцы экстрагировали, добавляя 3 мл смеси бензол—хромоформ—метанол в объемном отношении 1:0,5:1,2 в 0,1 М растворе олеиновой кислоты, после чего добавляли 0,6 мл 0,3 М р-ра едкого натра, энергично встряхивали 20 с, центрифугировали при 800 g в течение 10 минут. Затем 0,5 мл верхней фазы, содержащей свободную олеиновую кислоту, добавляли в 10 мл сцинтилляционной смеси. Радиоактивность измеряли на счетчике "Mark-43". Активность ХЭ выражали в наномолях освобожденной олеиновой кислоты на 1 мг белка за 1 час.

Содержание основных липидных компонентов сыворотки крови у здоровых лиц в зависимости от возраста (табл. 1) в наших исследованиях в основном совпадает с данными других исследователей [6]. Так, например, содержание ХС у здоровых мужчин с возрастом увеличивается, тогда как количество ХС ЛПВП снижается.

Активность ХЭ моноцитов крови с возрастом увеличивается, достигая максимума у 40—49-летних, что не отличается от литературных данных [7].

У больных хроническим бронхитом активность фермента снижена по сравнению с контрольной группой. При этом если в возрастных группах 20—29 лет и 30—39 лет намечается только тенденция к снижению, то у 40—49-летних отмечено достоверное снижение активности ($p < 0,05$). Следует отметить, что у больных с обструктивным и необструктивным бронхитом

Таблица 1

Активность холестеролэстеразы моноцитов и липиды крови у больных хроническим бронхитом и здоровых лиц ($x \pm m$)

Возрастные группы, лет	n	ХЭ, нмоль/мг · 1ч	ХС, мг %	ХС ЛПВП, мг %	ТГ, мг %
<i>Контрольная группа</i>					
20—29	25	165,0±4,2	190,0±2,1	49,0±0,8	91,0±2,7
30—39	25	180,0±4,7	205,0±2,0	47,0±0,7	100,0±2,4
40—49	25	215,0±4,3	215,0±2,4	46,0±0,6	115,0±2,3
<i>Больные необструктивным бронхитом</i>					
20—29	15	175,0±5,0	160,0±2,5*	44,0±0,6	115,0±3,4*
30—39	18	185,0±5,4	175,0±2,0*	49,0±0,8	118,0±3,6*
40—49	13	180,0±6,1*	200,0±2,3	47,0±0,7	128,0±3,0
<i>Больные обструктивным бронхитом</i>					
30—39	11	181,0±5,3	150,0±2,5*	42,0±0,7	122,0±3,4*
40—49	34	179,0±3,9*	175,0±3,0*	46,0±0,4	126,0±3,2*

Примечание. Звездочка — отличия от показателей контрольной группы достоверны ($p < 0,05$).

достоверных различий в активности ХЭ моноцитов крови не выявлено, что свидетельствует об отсутствии связи клинико-морфологического варианта бронхита и активности этого фермента.

Имеются достоверные отличия в содержании ХС сыворотки крови у больных хроническим бронхитом во всех возрастных группах, что также совпадает с данными других исследователей [5]. Независимо от клинической формы заболевания, концентрация общего ХС сыворотки крови снижена ($p < 0,05$). Содержание триглицеридов крови у большинства больных оказалось повышенным. Снижение уровня ХС у больных хроническим бронхитом может быть связано с уменьшением его синтеза в тканях [3], а также являться результатом понижения активности ХЭ моноцитов крови, катализирующей обратимую реакцию гидролиза сложных эфиров ХС и высших жирных кислот.

У больных хроническим бронхитом с высокой активностью патологического процесса по клинико-лабораторным данным активность ХЭ моноцитов крови была достоверно повышена при резком снижении концентрации общего ХС, тогда как уровень ХС ЛПВП не отличался от контрольной группы. В то же время у лиц с клиническими признаками активности заболевания, но без изменений лабораторных показателей активность фермента снижалась (табл.2).

С увеличением давности заболевания падала активность ХЭ моноцитов крови (табл.3) с незначительным снижением концентрации общего ХС и повышением содержания триглицеридов.

Выявленные изменения активности липолитического фермента и липидных показателей, по-видимому, отражают нарушения равновесия в составе липидов и сурфактанта. Это может способствовать нарушению растяжимости легких, что в свою очередь поддерживает расстройства функции внешнего дыхания и газообмена (гипоксия, гиперкапния). Гипоксия усугубляет нарушения липидного обмена, которые вновь влияют на разрушение липидного биослоя мембраны альвеол и способствуют уменьшению выработки сурфактанта.

Суммируя вышеизложенное, можно сделать следующие выводы:

1. У больных ХБ с увеличением давности заболевания отмечалось достоверное снижение активности холестеролэстеразы моноцитов крови. При этом клинико-морфологический вариант хронического бронхита не оказывал существенного влияния на изменение активности фермента.

2. У больных с высокой клинико-лабораторной активностью заболевания активность ХЭ достоверно была повышена при резком снижении уровня общего холестерина, в то время как у лиц со сходной кли-

Таблица 2

Активность холестеролэстеразы моноцитов крови и липидные показатели у больных хроническим бронхитом в зависимости от активности процесса ($x \pm m$)

Группы обследованных	Возраст больных, лет	ХЭ, нмоль/мг · 1ч	ХС, мг %	ТГ, мг %
С минимальной степенью активности в крови (n=10)	30—39	173,0±8,4	186,0±2,3*	121,0±3,5*
	40—49	173,0±6,7	170,0±2,7	106,0±3,0
С высокой степенью активности в крови (n=10)	30—39	215,0±7,1	157,0±2,4*	153,0±4,0*
	40—49	227,0±7,0	169,0±3,0	107,0±3,5

Примечание. Звездочка — отличия от показателей больных другой группы того же возраста достоверны ($p < 0,01$).

Активность холестеролэстеразы моноцитов и липиды крови у больных хроническим бронхитом в зависимости от давности заболевания ($\bar{x} \pm m$)

Возрастные группы, лет	Длительность заболевания до 5 лет			Длительность заболевания более 5 лет		
	ХЭ, нмоль/мг · 1ч	ХС, мг %	ТГ, мг %	ХЭ, нмоль/мг · 1ч	ХС, мг %	ТГ, мг %
20—29 (n=15)	135,0±4,9*	187,0±3,0	90,0±3,1	160,0±3,1	190,0±3,3	115,0±4,0
30—39 (n=29)	180,0±3,4	198,0±2,7	98,0±3,1	165,0±3,2*	196,0±3,1	126,0±3,7*
40—49 (n=47)	185,0±4,0	214,0±2,1	108,0±9,1	160,0±3,1*	205,0±3,4	138,0±4,1*

Примечание. Звездочка — отличия от показателей контрольной группы достоверны ($p < 0,05$).

нической картиной, но без изменения лабораторных показателей, активность фермента и концентрация общего ХС были снижены.

Таким образом, данные о снижении активности холестеролэстеразы моноцитов крови у больных хроническим бронхитом являются не только вспомогательным диагностическим критерием для определения активности патологического процесса в легких, но и открывают новые подходы к изучению патогенеза хронизации бронхита и оценки прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И., Дидковский Н.А., Петраков Д.Ф., Сергеев В.А. // Клин. мед.— 1988.— № 3.— С.28—31.
2. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких.— М.: Медицина, 1990.

3. Гельфер Л.Ф., Каторкина Л.И. и др. // Сов. мед.— 1987.— № 8.— С.8—10.
4. Гельцер Б.И., Хасина М.А., Собина А.И. // Тер. арх.— 1990.— № 12.— С.20—23.
5. Камышников В.С. Особенности холестеринопатии и атерогенеза при легочной патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1990.
6. Филимонова Т.А. Основные липидные компоненты крови и их популяционные нормативы взрослого городского населения Западной Сибири: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Новосибирск, 1989.
7. Шакалис Д.А., Гапонова М.В. // Лаб. дело.— 1986.— № 7.— С.395—397.
8. Brecher P., Cholanian J., Small D.M., Cholanian A.V. // J. Lipid Res.— 1976.— Vol.17.— P.239—247.

Поступила 19.03.92.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.233-002.2-085.217.34

И.И.Мирошниченко, Е.В.Титова, А.Н.Цой, С.Ю.Кузьмина, С.Я.Скачилова

ФАРМАКОКИНЕТИКА β -АДРЕНОМИМЕТИКА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ САЛЬТОСА ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА

Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, Купавна;
Московская медицинская академия

THE PHARMACOKINETICS OF THE LONG-ACTING β -ADRENOMIMETIC SALTOS AFTER SINGLE ADMINISTRATION

I.I.Miroshnichenko, E.V.Titova, A.N.Tsoy, S.Yu.Kuzmina, S.Ya.Skachilova

Summary

The pharmacokinetics of the β -adrenomimetic saltos (salbutamol derivate) was studied in 7 adult volunteers given a single 12 mg dose of the drug. Maximum serum concentration C_{max} after administration of the dose was 5.67 ± 0.84 ng/ml (mean $\pm$ S.E.M) and the time to reach C_{max} (T_{max}) was 4.17 ± 1.17 h. Saltos treatment resulted in significant enhancement in half-life elimination and MRT of salbutamol to 16.6 and 26.6 h respectively. The conclusion is made that enhanced starting dose is recommended for the rapid achievement of the therapeutic drug level.