

Р. У. Гиниатуллин, В. Л. Коваленко, А. П. Милованов

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИРУСНЫХ ПНЕВМОНИЙ
У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА
(иммуноморфологическое исследование)**

Кафедра патологической анатомии Челябинского медицинского института и лаборатория патологической анатомии болезней детского возраста Института морфологии человека Российской АМН

**PATHOGENETIC ASPECTS OF VIRAL PNEUMONIAS IN INFANTS
(IMMUNOMORPHOLOGICAL STUDY).**

R. U. Giniatullin, V. L. Kovalenko, A. P. Milovanov.

Summary

Lungs from 28 infants died from pneumonia at the age of 1 month up to 1 year were studied using complex of immunofluorescent and morphometrical methods. The obtained data testify that in conditions of acquired immunodeficiency lung inflammation of viral etiology is characterized by another qualitative aiming with often development of productive alveolitis, differ one from another depending on etiology and pathogenesis of pneumonia. Thus, in infants died from primary pneumonia, caused by DNA-containing viruses, as a rule there is lobular interstitial type of inflammatory reaction with marked giant cell and lymphocytic component. In those died from secondary pneumonia, induced by RNA-containing viruses, the inflammatory reaction is of multifocal interstitially-desquamative type with low content of lymphocytes and often has tendency for generalization of viral infections (10 observations from 16).

Резюме

Легкие 28 детей, умерших от острой пневмонии в возрасте от 1 мес до 1 года, изучены с помощью комплекса иммунофлуоресцентных и морфометрических методов. Результаты исследования свидетельствуют, что в условиях приобретенного иммунного дефицита воспаление вирусной этиологии в легких характеризуется иной качественной направленностью с частым развитием продуктивных альвеолитов, различающихся в зависимости от этиологии и патогенеза пневмонии. Так, у умерших от первичной пневмонии, вызванной ДНК-содержащими вирусами, регистрируется, как правило, мелкоочаговая межочечная, с выраженным гигантоклеточным и лимфоцитарным компонентом, а от вторичной, вызванной РНК-содержащими вирусами, — сливная межочечно-деквамативная, с небольшим содержанием лимфоидных клеток, воспалительная реакция в легких, с частой генерализацией (10 из 16 наблюдений) вирусных инфекций.

В настоящее время перспективные направления в патологической анатомии отражают исследование патогенеза различных заболеваний, опирающихся на достижения базисных наук, в том числе биохимии и иммунологии. Одним из таких направлений является анализ клеточных систем регуляции, то есть клеточных коопераций, связанных с медиацией и рецепцией [16]. В механизме развития острой пневмонии (ОП) в различных возрастных группах, в том числе у детей, большое значение придается пре- или интраморбидной патологии иммунной системы врожденного или приобретенного характера [2, 11, 17]. Однако роль нарушений межклеточных взаимодействий в развитии и становлении иммунного дефицита при ОП у детей, особенно с морфологических позиций, изучена недостаточно [10, 13].

Цель работы — провести сравнительное морфофункциональное изучение АПУД-клеток легких и лимфоцитов бронхоассоциированной лимфоидной ткани (БАЛТ) с выявлением возможной связи между их состоянием и характером воспаления в респираторной ткани в зависимости от этиологии и патогенеза вирусной ОП у детей грудного возраста.

В основу исследования положены результаты клинико-анатомических сопоставлений у 28 детей, умерших от первичных (1-я группа — 12 случаев) и вторичных (2-я группа — 16 случаев) ОП в возрасте от 1 мес до 1 года. Контрольную группу составили 10 детей такого же возраста, не имевших признаков воспаления в легких и умерших от внелегочных заболеваний. Верификация этиологии пневмонии проводилась на основе

UNASYN: Новый способ преодоления бактериальной устойчивости

UNASYN[®], комбинация ингибитора бета-лактамаз
сульбактама и ампициллина, преодолевает
устойчивость возбудителей.
Упрощает выбор антибиотика

UNASYN[®], защищает ампициллин от разрушения
бета-лактамазами.

UNASYN[®], восстанавливает и расширяет
спектр ампициллина, включая анаэробы.

UNASYN[®], уменьшает потребность
комбинированной терапии
при инфекциях смешанной
микрофлорой.

B-lactam

защита
бета-лактамного
кольца

UNASYN[®] ^{BM}/_{BB}

сульбактам/ампициллин

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

UNASYN[®] BM/BB
в виде сухого порошка для реконституирования
выпускается во флаконах, содержащих эквиваленты
1,0 г + 2,0 г; 0,5 г + 1,0 г; 0,25 г + 0,5 г, сульбактама и
ампициллина соответственно.

ПОКАЗАНИЯ:
UNASYN[®] BM/BB назначают при инфекциях,
вызванных восприимчивыми к нему микроорганизмами.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:
Противопоказано больным, имеющим в анамнезе
аллергические реакции к какому-либо из пенициллинов.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ:
До начала лечения пенициллином следует провести
тщательное обследование относительно предыдущих
сверхчувствительных реакций на пенициллин,
цефалоспорины и другие аллергены. Безопасность
применения препарата беременными и кормящими
женщинами не установлена.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:

Как и в случае применения любых антибиотиков,
необходимо постоянное наблюдение за признаками
чрезмерного разрастания невосприимчивых организмов,
включая грибки. Как и при применении любого
сильнодействующего системного средства, в течение
длительного курса лечения целесообразно
периодически проверять наличие дисфункции какой-
либо системы органов.

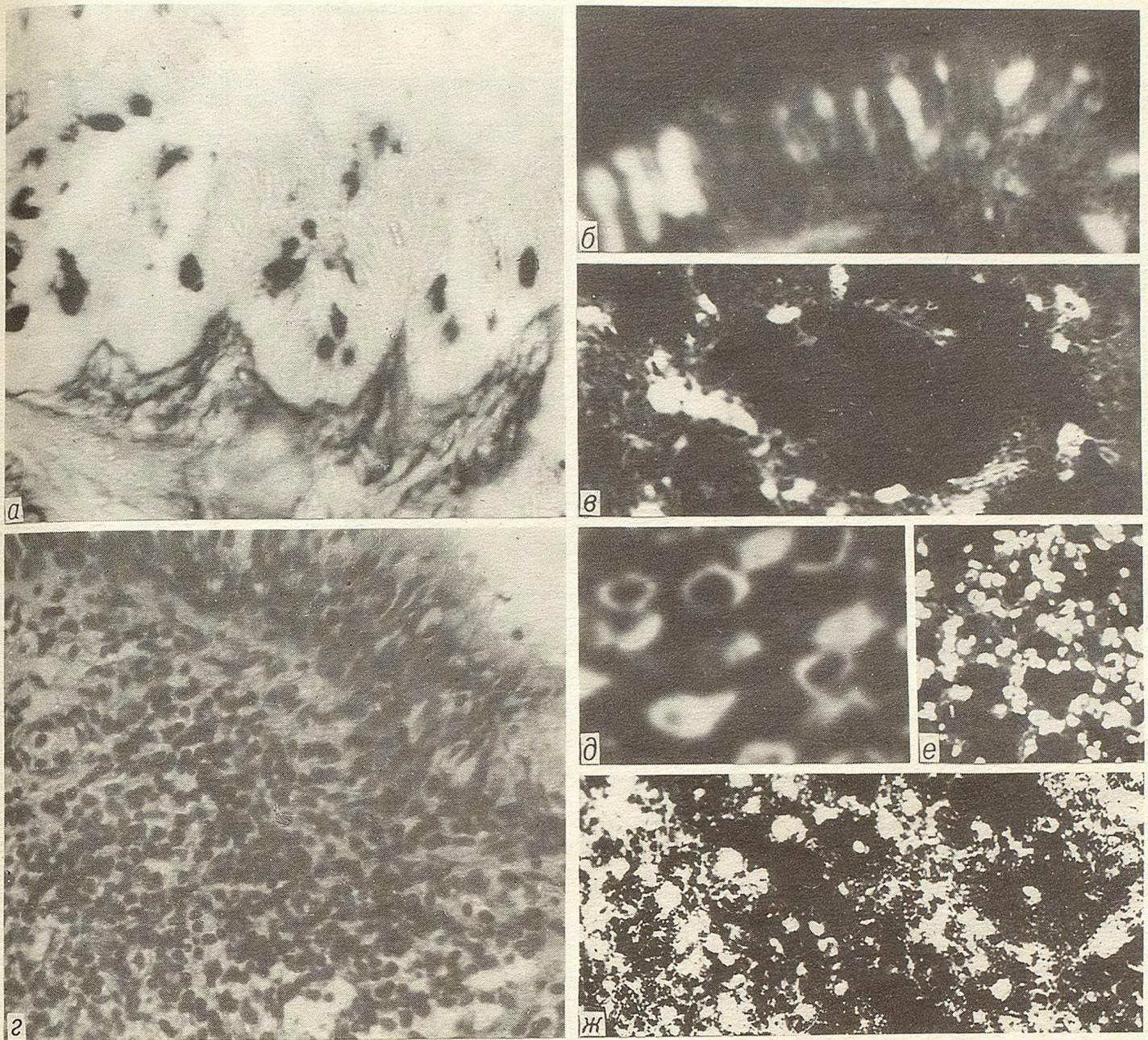
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:
Может наблюдаться боль в месте инъекции, редко
флебит. Наиболее часто отмеченные реакции:
тошнота, рвота и диарея.

ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ:

UNASYN[®] BM/BB может вводиться внутривенно или
внутримышечно. Дозировка для взрослых находится в
пределах 1,5-12 г в сутки раздельными дозами каждые
6,8 или 12 часов до максимальной суточной дозы
сульбактама 4 г. Дозировка для лечения большинства
инфекций у детей всех возрастов и новорожденных
составляет 150 мг/кг сутки раздельными дозами каждые
6 или 8 часов. Новорожденным в течение первой
недели жизни лекарство обычно вводится через каждые
12 часов. Больным с тяжелыми нарушениями функции
почек, дозы UNASYN[®] BM/BB должны вводиться
реже, в соответствии с обычной практикой применения
ампициллина.

Перед назначением UNASYN[®] BM/BB необходимо
ознакомиться с инструкцией по его применению.





Морфофункциональная характеристика АПУД-клеток, лимфоцитов бронхов и респираторной ткани при острой пневмонии у детей.

а — апудоцит в слизистой оболочке сегментарного бронха. $\times 200$; *б* — АПУД-клетки, содержащие 5-окситриптамин, в слизистой оболочке бронхов. $\times 200$; *в* — норадреналинсодержащие апудоциты в стенке альвеол. $\times 200$; *г* — катаральный бронхит, лимфатический фолликул в подслизистом слое бронха. $\times 200$; *д* — Т-супрессоры в лимфоидной ткани бронха. $\times 900$; *е* — клеточные элементы, содержащие цАМФ, в межальвеолярных перегородках. $\times 400$; *ж* — клеточные элементы БАЛТ и прилегающей респираторной ткани, содержащие цГМФ. $\times 200$. *а* — серебрение по Гримелиусу; *б, в, д, е, ж* — непрямая реакция иммунофлюоресценции; *г* — окраска гематоксилином и эозинном.

комплексного исследования легких с применением иммунофлюоресцентных, гистобактериоскопических и бактериологических методов. При реализации цели работы использовались как обычные, так и специальные гистологические окраски срезов. Для выявления АПУД-клеток применялись аргирофильная реакция Гримелиуса и антисыворотки к 5-окситриптамину (фирма «Serva» ФРГ), адреналину и норадреналину (Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ). Непрямым методом Кунса в крио-

статных срезах легких определяли с помощью моноклональных антител общую популяцию В-лимфоцитов (ИКО-20) и Т-клеток (ИКО-80), а также Т-хелперы и Т-супрессоры (соответственно ОКТ-4 и ОКТ-8 фирмы «Ortho Diagnostic Systems», США). Циклические нуклеотиды выявляли непрямым реакцией иммунофлюоресценции, используя кроличьи сыворотки против цАМФ и цГМФ (фирма «Sigma», США). Все реакции проводились с соответствующим контролем. Нами проведен морфометрический анализ количественного

Содержание и распределение различных морфофункциональных типов АПУД-клеток в легких умерших в зависимости от патогенетической формы острой пневмонии ($M \pm m$)

Локализация апудоцитов в легких, форма пневмонии	Апудоциты с положительными реакциями на			
	аргирофильную зернистость	5-окситриптамиин	норадреналин	адреналин
Слизистая оболочка бронха:				
КГ ($n=10$)	$14,2 \pm 1,5$	$5,1 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,5$
пОП ($n=10$)	$80 \pm 4,2^*$	$20,5 \pm 2,1^*$	$19,4 \pm 1,1^*$	$10,2 \pm 1,2^*$
вОП ($n=10$)	$42,1 \pm 2,3^{***}$	$10 \pm 1,2^{***}$	$10,5 \pm 1,3^{***}$	$6,1 \pm 0,7^{***}$
Респираторная ткань:				
КГ ($n=10$)	$32,3 \pm 5,1$	$18,2 \pm 2,3$	$6,8 \pm 0,7$	$3,2 \pm 0,5$
пОП ($n=10$)	$178 \pm 13^*$	$80,2 \pm 7,0^*$	$50,1 \pm 2,4^*$	$42 \pm 3,1^*$
вОП ($n=10$)	$130 \pm 8,5^{***}$	$61,2 \pm 3,5^{***}$	$29 \pm 1,1^{***}$	$20,2 \pm 1,2^{***}$

Примечание. Здесь и в табл. 2 n — количество наблюдений в группе; КГ — контрольная группа; пОП — первичная ОП; вОП — вторичная ОП. Звездочки — $p < 0,05$: одна — по сравнению с контрольной группой, две — по сравнению с первичной ОП. Результаты исследования легких при вирусно-вирусных ОП и врожденном иммунодефиците в расчет не принимались.

состава апудоцитов и лимфоцитов различной морфофункциональной дифференцировки в стенке сегментарного бронха и респираторной ткани на площади 1 мм^2 [8]. При статистической обработке полученных результатов вычислялись достоверность различий по критерию Стьюдента и коэффициент корреляции.

ОП в исследуемых группах выступала в роли первоначальной причины смерти у 12, а как проявление или осложнение других болезней — у 16 умерших и относилась к 1-му этапу развития вирусной инфекции в нижних дыхательных путях и респираторной ткани [3, 12]. Причем вторичная ОП чаще обнаруживалась при генерализованных цитомегаловирусной (6 случаев), аденовирусной (3) и парагриппозной (1) инфекциях, реже — при врожденных пороках сердца, ЦНС (5) и синдроме Незелофа (1 случай). Среди возбудителей первичной ОП фигурировали аденовирусы (9), вирусы парагриппа 3-го типа (2), РС-вирус (1), а среди вторичных — вирусы парагриппа 3-го типа (7), аденовирусы (3) и вирусно-вирусные ассоциации — сочетание вирусов парагриппа с цитомегаловирусом (6 случаев). Таким образом, первичные ОП вызывались в основном ДНК-, а вторичные — РНК-содержащими вирусами. При этом у детей, умерших от первичной ОП, регистрировалась, как правило, мелкоочаговая интерстициальная, преимущественно гигантоклеточная, с выраженным лимфоцитарным компонентом, а от вторичной — сливная, чаще межочечно-десквамативная с небольшим содержанием лимфоидных клеток воспалительная реакция [4, 18] в легких. У всех детей ОП возникла при отягощенном преморбидном фоне: гипотрофия — у 15, рахит — у 10, недоношенность — у 2 и аллергический диатез — у 1 ребенка. Длительность заболевания у умерших от

первичной ОП составила $1,4 \pm 0,1$ дня, а от вторичной — $1,7 \pm 0,2$ дня.

В гистологических срезах легких при применении специальных и иммунофлюоресцентных окрасок и реакций среди эпителиальных клеток слизистой оболочки бронхов и в межальвеолярных перегородках верифицировались апудоциты овальной, грушевидной и пирамидной формы, содержащие в цитоплазме аргирофильную зернистость, 5-окситриптамиин, адреналин и норадреналин (рисунок, а, б, в). При этом одиночные АПУД-клетки или группы их нередко находились на различных фазах дегрануляции.

Характер морфофункциональной дифференцировки лимфоцитов и выраженность пролиферативных процессов в БАЛТ во многом определялись патогенетической формой ОП. Формирование лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке и подслизистом слое бронхов чаще регистрировалось у детей, умерших от первичной ОП (см. рис., г). Среди лимфоцитов по маркерным реакциям выделялись популяции В- и Т-клеток, а также Т-хелперы и Т-супрессоры (см. рис., д) и клетки, содержащие цАМФ и цГМФ (см. рис., е, ж).

У детей грудного возраста апудоциты с аргирофильной зернистостью и различные морфофункциональные типы их, продуцирующие 5-окситриптамиин и катехоламины, чаще выявлялись в респираторной ткани по сравнению со слизистой оболочкой сегментарного бронха (табл. 1). Причем у умерших от вторичной ОП количество аргирофильных АПУД-клеток бронхов было достоверно большим, чем у детей с первичной ОП. Сходные различия установлены и в содержании клеток, продуцирующих различные биогенные амины. В то же время эти показатели у умерших с воспалением легких были существенно вы-

Содержание лимфоцитов различной морфофункциональной дифференцировки в БАЛТ умерших в зависимости от патогенетической формы острой пневмонии ($M \pm m$)

Лимфоциты	КГ (n=10)	Патогенетическая форма ОП	
		пОП (n=10)	вОП (n=10)
Т-лимфоциты	280±20,1	76,2±4,7*	61,1±3,5***
Т-хелперы	90,1±7,5	19±2,7*	11±2,7***
Т-супрессоры	14±0,9	36,6±4,3*	20,4±2,5***
T4/T8	6,41±0,04	0,67±0,01*	0,53±0,01***
В-лимфоциты	71,2±4,8	58,8±8,6	40,6±4,5*
Лимфоциты с цАМФ	153,2±9,5	32,6±3,5*	20,1±1,2***
Лимфоциты с цГМФ	131,2±7,5	59±3,1*	41,2±3,5***
цАМФ/цГМФ	1,31±0,02	0,55±0,01*	0,48±0,01***

ше, чем у детей без ОП.

При морфометрическом исследовании БАЛТ обнаружены значительные различия в содержании лимфоцитов различной морфофункциональной дифференцировки в стенках бронхов детей контрольной группы и умерших от ОП. Так, обращало на себя внимание увеличение количества Т-супрессоров со снижением содержания Т-хелперов и соотношений T4/T8 и цАМФ/цГМФ при вторичной ОП, а в контрольной группе и при первичной ОП эти показатели были значительно выше (табл. 2).

Нами установлен высокий уровень корреляции между количеством серотонинсодержащих АПУД-клеток слизистой оболочки бронхов и Т-супрессоров ($r=+0,88, p<0,01$), а также между последними и числом апудоцитов, синтезирующих адреналин ($r=+0,82, p<0,01$), у умерших от первичной ОП. Умеренная корреляционная связь выявлена между содержанием норадреналинпродуцирующих апудоцитов и Т-супрессоров в стенке бронхов ($r=+0,68, p<0,01$). При этом между числом апудоцитов, содержащих адреналин, и В-лимфоцитов отмечена прямая связь ($r=+0,65, p<0,01$). У детей же со вторичной ОП регистрировалась прямая связь между количеством адреналин- и норадреналинсодержащих апудоцитов и Т-лимфоцитов (соответственно $r=+0,65, p<0,01$ и $r=+0,93, p<0,01$), а умеренная обратная зависимость — между серотонинсодержащими АПУД-клетками и Т-супрессорами ($r=-0,63, p<0,01$). Содержание же Т-хелперов коррелировало с количеством серотонин- и норадреналинсинтезирующих апудоцитов (соответственно $r=+0,56, p<0,01$ и $r=+0,71, p<0,01$).

Известно, что эволюция не создала для вирусов специфических структур, обеспечивающих их проникновение в клетку. Вирусы, в частности респираторные, используют клеточные рецепторы, существующие на мембране лимфоцитов для действия различных биологически активных веществ [5, 24]. Для этой группы вирусов такими рецепторами служат β -адренорецепторы [19].

Можно предположить, что при вирусной ОП действие катехоламинов, поступающих из общего тока крови и синтезируемых апудоцитами легких, будет осуществляться преимущественно через α -адренорецепторы в связи с выраженной десенситизацией β -адренорецепторов катехоламинами и блокадой их вирусами [21], а также за счет уменьшения числа этих рецепторов на биомембранах лимфоцитов при интенсификации перекисного окисления липидов [9]. Эти представления согласуются с результатами нашего исследования, подтверждающего увеличение в БАЛТ числа лимфоцитов, содержащих цГМФ, и уменьшение соотношения цАМФ/цГМФ у детей, умерших от ОП. В то же время катехоламины, действуя через α -адренорецепторы и увеличивая тем самым уровень цГМФ в Т-супрессорах [1], могут способствовать пролиферации и усилению их функциональной активности [23]. Эта концепция подтверждается нами прямой корреляционной связью, выявленной между содержанием Т-супрессоров и апудоцитов, продуцирующих катехоламины у детей с ОП. Кроме того, нами обнаружено уменьшение количества Т-лимфоцитов в БАЛТ у умерших от ОП в отличие от контрольной группы. Вероятно, это связано со способностью Т-супрессоров подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов за счет выработки супрессорного фактора [22]. Действие же 5-окситриптамина, мембранные рецепторы к которому имеются на Т8-лимфоцитах [6], может быть направлено на увеличение количества этих клеток [7], поскольку серотонин является агонистом цГМФ [20], а последний — триггером пролиферативных реакций в иммунокомпетентных клетках [15]. Наши данные также свидетельствуют о повышении числа Т-супрессоров среди клеточных элементов БАЛТ и тесной корреляционной связи этих клеток с апудоцитами легких, синтезирующих 5-окситриптамиин у детей с ОП. При этом нами обнаружено снижение количества Т-хелперов и соотношения T4/T8 в резервной лимфоидной ткани легких, что согласуется с резуль-

татами прижизненного иммунологического обследования детей, больных ОП вирусной этиологии [14].

З а к л ю ч е н и е

Патогенез ОП у детей грудного возраста определяется сложным взаимодействием микро- и макроорганизма. При этом для развития и углубления нарушений противoinфекционной защиты при респираторной вирусной инфекции, являющихся важным условием формирования воспалительного процесса в респираторной ткани, имеют значение не только вид возбудителя и возрастная иммунореактивность организма, но также и преморбидный фон, и тяжесть предшествующих пневмонии заболеваний. Этот комплекс факторов и предопределяет характер дискоординации в кооперационных взаимоотношениях клеточных элементов лимфоидной ткани бронхов и АПУД-системы легких, опосредуемых через систему циклических нуклеотидов, при инфицировании. Иммуноморфологическое изучение БАЛТ детей грудного возраста указывает на преобладание в ней при воспалении вирусной природы Т-супрессоров и истощение популяции Т-хелперов, то есть повреждение клеточно-опосредованного иммунитета. В то же время уменьшение соотношения цАМФ/цГМФ отражает не только нарушение процессов дифференцировки лимфоидных клеток, но и антивоспалительных механизмов. При этом в иммунном ответе участвуют также апудоциты, о чем свидетельствуют их активная дегрануляция при ОП и значительный уровень корреляционной связи между количеством этих клеток и содержанием различных популяций лимфоцитов в БАЛТ. Поэтому в условиях приобретенного иммунного дефицита воспаление вирусной этиологии в легких отличается иной качественной направленностью, характеризуясь развитием продуктивных альвеолитов [11], различающихся в зависимости от этиологии и патогенеза пневмонии. Так, у умерших от первичной ОП, вызванной ДНК-содержащими вирусами, регистрируется, как правило, мелкоочаговая межлочечковая с выраженным гигантоклеточным и лимфоцитарным компонентом, а от вторичной, вызванной РНК-содержащими вирусами, — сливная межлочечно-десквамативная с небольшим содержанием лимфоидных клеток воспалительная реакция в легких с частой генерализацией (10 из 16 наблюдений) вирусных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамов В. В.* Взаимодействие иммунной и нервной систем.— Новосибирск: Наука, 1988.
2. *Алексеевских Ю. Г., Пауков В. С., Магруппов Б. А.* О патогенезе пневмоний у детей раннего возраста // *Арх. пат.*— 1991.— № 12.— С. 26—30.
3. *Артамонов Р. Г.* Диагностические подходы при пневмониях у детей раннего возраста // *Педиатрия.*— 1984.— № 1.— С. 5—8.
4. *Биркун А. А.* Бактериальные и вирусно-бактериальные пневмонии // *Патологическая анатомия болезней плода и ребенка: Руководство для врачей / Под ред. Т. Е. Ивановской, Л. В. Леоновой.*— М.: Медицина, 1989.— Т. 2.— С. 228—233.
5. *Букринская А. Г., Жданов В. М.* Молекулярные основы патогенности вирусов.— М.: Медицина, 1991.
6. *Ветошкин А. В., Фоменко А. М., Зозуля А. А.* Серотониновые рецепторы лимфоцитов: Радиорецепторное исследование // *Бюл. exper. биол.*— 1982.— № 7.— С. 52—53.
7. *Девойно Л. В., Ильюченко Р. Ю.* Моноаминергические системы в регуляции иммунных реакций / серотонин, дофамин /.— Новосибирск: Наука, 1983.
8. *Замотаев И. П., Воробьева З. В., Чубарова Т. С.* и др. Хронический бронхит: Клинико-физиологические, иммунологические и морфологические сопоставления // *Тер. арх.*— 1985.— № 3.— С. 9—16.
9. *Иванова В. В., Говорова Л. В., Лукина В. В.* и др. Особенности течения острых респираторно-вирусных инфекций у детей с различным уровнем перекисного окисления липидов в лимфоцитах // *Педиатрия.*— 1987.— № 7.— С. 44—47.
10. *Катасонова Л. П.* Иммуноморфология острой пневмонии у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1984.
11. *Клембовский А. И., Музыкантова В. С., Куницкий Ю. Б., Видута О. Д.* Внутритрубные и постнатальные пневмонии в условиях приобретенного иммунодефицита у детей раннего возраста // *Арх. пат.*— 1991.— № 12.— С. 20—25.
12. *Коваленко В. Л., Узунова А. Н., Гиниатуллин Р. У.* Острая пневмония у детей раннего возраста.— Челябинск, 1986.
13. *Коваленко В. Л., Гиниатуллин Р. У.* Морфофункциональная характеристика реакций АПУД-клеток и лимфоцитов легких при острой пневмонии у детей // *Арх. пат.*— 1991.— № 12.— С. 37—40.
14. *Кузнецов С. М., Нестеренко Э. Н., Гройсберг Ф. Я., Калмыкова Т. С.* Нарушение ауторегуляторных механизмов у больных острой пневмонией детей // *Взаимодействие нервной и иммунной систем.*— Л., 1990.— С. 142.
15. *Морозов В. Г., Хавинсон В. Х., Кожемякин А. Л., Кожемякин Л. А.* Влияние полипептидного фактора тимуса на систему циклических нуклеотидов иммунокомпетентных клеток // *Вопр. мед. химии.*— 1982.— № 4.— С. 114—118.
16. *Серов В. В.* Перспективные направления патологоанатомических исследований // *Арх. пат.*— 1986.— № 3.— С. 20—29.
17. *Узунова А. Н., Коваленко В. Л., Гиниатуллин Р. У., Гонцов А. А.* Роль иммунных нарушений в патогенезе тяжелых форм острой пневмонии у детей раннего возраста // *Всероссийский конгресс патологоанатомов, 8-й: Тезисы докладов.*— М., 1989.— С. 253—254.
18. *Цинзерлинг А. В.* О трактовке поражений органов дыхания при вирусных респираторных инфекциях: Существуют ли вирусные пневмонии? // *Вопр. охр. мат.*— 1973.— № 1.— С. 66—72.
19. *Co M. S., Gaulton G. N., Fiedels B. N.* et al. Isolation and biochemical characterization of mammalian reovirus type 3 cell surface receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1985.— Vol. 82.— P. 1494.
20. *Coffey R. G., Hadden J. W.* Neurotransmitters, hormones and cyclic nucleotides in lymphocyte regulation // *Fed. Proc.*— 1985.— Vol. 44, N 1.— P. 112—117.
21. *Jenkins C. M. B., Antoni B. X., Brenson M. B.* et al. The role of alpha and beta adrenoreceptors in airway hyperresponsiveness to histamine // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1985.— Vol. 75.— P. 364—372.
22. *Maca R. D.* The effects of cyclic nucleotides on the proliferation of cultured human T-lymphocytes // *Immunopharmacology.*— 1984.— Vol. 8, N 2.— P. 53—60.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 612.22.014.3

Е. В. Нюпенко, М. П. Панченко, Ю. А. Романов, А. В. Гришин, Н. В. Кабаева*, А. С. Антонов*, В. А. Ткачук*

АТФ-ДЕГРАДИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ МЕМБРАН ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ: ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ГИДРОЛИЗА, КЛЕТОЧНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ И ЛОКАЛИЗАЦИИ

Лаборатория молекулярной эндокринологии*, отдел клеточной биологии, Кардиологический научный центр России

ATP-DEGRADING ACTIVITY OF MEMBRANES FROM LUNG TISSUE: PECULIARITIES OF HYDROLYSIS, CELLULAR SPECIFICITY AND LOCALIZATION.

E. V. Nupenko, M. P. Panchenko, Yu. A. Romanov, A. V. Grishin, N. V. Kabaeva, A. S. Antonov, V. A. Tkachuk

Summary

Peculiarities of ATP and ADP degradation by lung membranes were studied. It was shown that AMP is the final product of ATP hydrolysis. AMP is formed from ATP by sequential release of terminal phosphate according to the scheme:

ATP → ADP → AMP, and not by pyrophosphatase activity.

Inhibitory analysis using adenine nucleotides, their nonhydrolyzable analogs, phosphate and pyrophosphate and also determination of kinetic values (K_m and V_{max}) for the ATP-ase and ADP-ase reactions indicates on a coordinated hydrolysis of ATP and ADP.

ATP-degrading activity is discovered in membranes of cells formed a blood vessels (endothelial and smooth-muscle), but not in membranes of Type II alveolar cells, which secrete surfactant.

This nucleotide hydrolysing activity is preferentially localised on a luminal surface of plasma membrane, since addition of a pore-forming antibiotic alameticine to a confluent endothelial monolayer does not significantly increase the ATP hydrolysis.

Резюме

Исследованы особенности деградации АТФ и АДФ под действием мембран легких. Показано, что гидролиз АТФ протекает с образованием конечного продукта реакции АМФ. Образование АМФ из АТФ происходит за счет последовательного отщепления терминального фосфата согласно схеме: АТФ → АДФ → АМФ, а не за счет пиррофосфатазной активности.

Ингибиторный анализ с использованием адениловых нуклеотидов, их негидролизующих аналогов, фосфата и пиррофосфата, а также определение кинетических параметров АТФ-азной и АДФ-азной реакций указывает на согласованное протекание стадий гидролиза АТФ.

АТФ-деградирующая активность обнаружена в мембранах клеток, формирующих сосуды (эндотелиальных и гладкомышечных) и не обнаружена в мембранах альвеолоцитов II порядка — клетках альвеол, секретирующих сурфактант.

Данная нуклеотид-гидролизующая активность локализована преимущественно на внешней стороне плазматической мембраны клетки, поскольку добавление порообразующего антибиотика аламетицина к нативному монослою эндотелия незначительно увеличивало скорость гидролиза АТФ.

Введение

Одной из физиологических особенностей легких является их способность к быстрой деградации циркулирующих в кровяном русле адениловых нуклеотидов. Показано, что данной

Авторы статьи выражают глубокую благодарность младшему научному сотруднику кафедры биохимии МГУ им. М. В. Ломоносова М. В. Панченко за оказанную помощь в проведении экспериментов.