

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКИХ
ПРОБЛЕМ СЕВЕРА**

ООО «МедБиоТех»

**ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ**

Методические рекомендации

Красноярск - 2011 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор НИИ медицинских
Проблем Севера СО РАМН,
Член-корр.РАМН
В.Т.Манчук

ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

Методические рекомендации

Красноярск - 2011 г.

Методические рекомендации подготовили:

Борисов Александр Геннадьевич - кандидат мед. наук, ведущий научный сотрудник НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН.

Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН.

В методических рекомендациях в доступной и сжатой форме представлена информация о системе клеточного метаболизма и метаболических механизмах функциональной активности клеток иммунной системы в норме и при иммунопатологических состояниях. Описаны методы коррекции при энергетических, пластических и утилизационных нарушениях метаболизма клеток иммунной системы.

Методические рекомендации рекомендованы не только для иммунологов, но и для врачей всех специальностей.

Рецензенты

доктор медицинских наук, профессор Л.М. Куртасова
доктор медицинских наук, профессор Ю.И. Гринштейн

Рекомендовано Ученым Советом НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (Протокол № от) в качестве методического пособия для врачей всех специальностей.

© А.А. Савченко, А.Г. Борисов, 2011
© ГУ НИИ медицинских проблем Севера
СО РАМН, 2011
© ООО «МедБиоТех», 2011

Список сокращений

АДФ	— аденозиндифосфат
АК	— аденозинкиназа
АМФ	— аденинмонофосфат
АТФ	— аденозинтрифосфат
ГЗФДГ	— глицерол-3-фосфатдегидрогеназа
Г6ФДГ	— глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГАМК	— γ -аминомасляная кислоты
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА	— дигидроксифенилаланин
ИЛ	— интерлейкины
ИМФ	— инозинмонофосфат
ИФН- γ	— интерферон- γ
КоА	— коэнзим А
КоQ	— коэнзим Q
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
МДГ	— малатдегидрогеназа
мРНК	— матричная РНК
НАД	— никотинамиддинуклеотид окисленный
НАДИЦДГ	— НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа
НАДН	— никотинамиддинуклеотид восстановленный
НАДФ	— никотинамиддинуклеотидфосфат окисленный
НАДФИЦДГ	— НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа
НАДФН	— никотинамиддинуклеотидфосфат восстановленный
ПАБК	— парааминобензойная кислота
РНК	— рибонуклеиновая кислота
СДГ	— сукцинатдегидрогеназа
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
ТГФК	— тетрагидрофолиевая кислота
тРНК	— транспортная РНК
ФАД	— флавинадениндинуклеотид
ФГА	— фитогемагглютинин
ФМН	— флавинмононуклеотид
ФНО	— фактора некроза опухоли
ЦИК	— циркулирующие иммунные комплексы
ЦТК	— цикл трикарбоновых веществ

ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система в связи с ее функциональными задачами участвует прямо или опосредованно в развитии практически всех заболеваний. Без нормализации работы иммунной системы невозможно окончательное выздоровление больного. С дисфункцией иммунитета связано развитие онкологии (особенно на фоне длительной вирусной репликации), аутоиммунной патологии, различных видов аллергий, и других хронических форм заболеваний.

В основе развития иммунопатологических состояний, и как следствие развития заболеваний, ведущее значение принадлежит нарушениям со стороны метаболических процессов клеток иммунной системе.

Метаболизм клетки протекает не хаотично; он интегрирован и тонко настроен. Все превращения внутриклеточных веществ (энергетика, процессы синтеза и распада) взаимосвязаны, скоординированы и регулируются механизмами, придающими биохимическим процессам нужное направление. Поэтому в комплексном лечении больных с иммунными дисфункциями помимо исключения этиологических факторов (если они выявлены), устранения патогенного агента, иммуноактивной терпии и детоксикации обязательным условием необходимо применять средства улучшающие внутриклеточный метаболизм.

В предложенных методических рекомендациях предлагается разработанный в НИИ медицинских проблем Севера современный и в то же время доступный в клинической практике для врачей любой специальности в любом лечебном учреждении способ иммунометаболической терапии, показавший свою эффективность при коррекции нарушений функций иммунной системы.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАКТИВНОСТИ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

На сегодняшний день не вызывает сомнений, что в основе функциональных проявлений лимфоцитов лежат их метаболические реакции. Уже через несколько секунд после контакта лимфоцита с АГ или митогеном в клеточной мембране наступает ряд изменений. Активируется Na^+ , K^+ -АТФаза, накачивающая ионы K^+ в клетку, а ионы Na^+ – из клетки против градиентов их концентраций. Повышается активность мембранных метилтрансфераз. Возрастает поток Ca^{2+} внутрь клетки, который является необходимым условием для осуществления процессов, приводящих к увеличению уровня гуанилатциклазы и ингибированию аденилатциклазы.

С первых минут реакции бласттрансформации в лимфоцитах увеличивается потребление АТФ. Снижение концентрации АТФ в течение первого часа после воздействия митогена объясняется стимуляцией АТФаз ионных насосов, активацией ферментов путем фосфорилирования, синтезом ростовых факторов и рецепторов к ним. Кроме того, при распознавании эффектором клетки-мишени осуществляется локальный выброс АТФ в межклеточную щель, образующуюся в зоне контакта взаимодействующих клеток. Через 1-2 ч активируется митохондриальное дыхание лимфоцитов, что позволяет клеткам перейти на более высокий энергетический уровень, и синтез АТФ начинает преобладать над его потреблением. Этот этап совпадает по времени с переходом активированных митогеном клеток в G-, а затем в S-фазу клеточного цикла.

Активация энергетического обмена во время реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБЛ) проявляется не только в ускорении обмена АТФ, но и в увеличении синтеза пиридиннуклеотидов. В результате этого наблюдается значительное повышение внутриклеточного уровня НАД (в 6 – 11 раз) и НАДФ (в 10 – 21 раз). НАД является субстратом в реакциях АДФ-рибозилирования, ведущих к образованию АДФ-рибозы и ее гомополимера поли-АДФ-рибозы. Последний, присоединяясь к акцепторным ядерным белкам (например, к гистонам), в значительной степени определяет интактность структуры ДНК и хроматина. НАД в качестве обязательного компонента ДНК-лигазной реакции участвует и в процессах репарации ДНК. Таким образом, активация синтеза пиридиновых нуклеотидов в активированных лимфоцитах необходима не только для поддержания оксидоредуктазных реакций, но и для синтеза ДНК и репарационных реакций, что делает этот процесс необходимым условием для осуществления РБЛ.

Высокую значимость в поддержании функциональной активности клеток иммунной системы имеют глутатион и ферменты глутатионового метаболизма. Обнаружено, что глутатион может непосредственно модулировать пролиферацию Т-лимфоцитов. Лимфоциты, истощенные по глута-

тиону, не развивали в полной мере РБЛ на митогенные лектины. Экзогенный глутатион частично поддерживал уровень внутриклеточного глутатиона и полностью восстанавливал пролиферацию, а эндогенный играет ключевую роль в метаболических реакциях, связанных с синтезом ДНК, и, кроме того, опосредует эффекты экзогенных тиолов. Метаболическую роль глутатиона и ферментов глутатионового обмена также связывают с антиоксидантными процессами. Предполагается, что синтез и восстановление глутатиона через глутатионредуктазу обеспечивают полноценные эффекторные функции естественных киллеров, направленные на элиминацию инфицированных вирусом гепатоцитов, и низкая активность ферментов биотрансформации ксенобиотиков приводит к изменению иммунного гомеостаза через образование реактивных метаболитов ксенобиотиков с последующим их ковалентным связыванием с макромолекулами клеток и образованием «конъюгированных антигены».

Наряду с изменением в антиген- или митоген-стимулированных лимфоцитах интенсивности ионного транспорта, синтеза макроэргов и нуклеотидов, а также уровня дыхания не остается постоянной и активность ферментов. Так, при стимуляции лимфоцитов человека ФГА активность кислой фосфатазы увеличивается уже через час после воздействия. Через три дня уровень фермента нормализуется. При определении активности РНКазы и ДНКазы в селезенке, тимусе и лимфатических узлах иммунизированных экспериментальных животных найден уровень ферментов, который в селезенке уменьшается через 12 ч после иммунизации и через 4 – 6 дней приходит в норму. В тимусе и лимфатических узлах он быстро возрастает, а по истечении 5 – 6 дней возвращается к исходному уровню. Изменение ферментативной активности предшествовало образованию антителообразующих клеток.

Особенно высокой информативностью для исследования метаболизма активированных лимфоцитов обладают окислительно-восстановительные ферменты. Это связано с тем, что, являясь основными переносчиками электронов в клетке, они осуществляют ключевые реакции клеточного метаболизма и координируют сопряженные метаболические пути. Обнаружено, что около 20 % сукцинатдегидрогеназы (СДГ) находится в ядре тимоцитов и спленоцитов, из них 10 % связано с ядерной мембраной. Доказывается, что СДГ в клеточных ядрах может участвовать в выработке свободной энергии, необходимой для дифференцировки и пролиферации.

Значимость изменений уровней активности оксидоредуктаз для реализации эффекторных функций лимфоцитов подтверждается исследованиями метаболизма иммунных клеток при иммунопатологических состояниях. Так, установлено, что у людей с врожденной ферментопатией по глюкозо-6-фосфатдегидрогеназе (Г6ФДГ) скорость реакции РБЛ значительно замедляется. Обнаружена прямая зависимость между геногеографией

наследственного дефицита Г6ФДГ и распространенностью туберкулеза легких. Обследование пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, показало снижение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАДФ-оксидазы и малатдегидрогеназы в лимфоцитах крови, а также увеличение уровня СДГ и Г6ФДГ. Предполагается, что вторичное иммунодефицитное состояние, развивающееся у больных вирусным гепатитом В, характеризуется не только и не столько снижением количества Т-клеток и нарушением соотношения их субпопуляций, сколько функциональной несостоятельностью лимфоцитов. При этом было обнаружено изменение метаболических показателей лимфоцитов: снижение активности СДГ, кислот и щелочной фосфатаз, цитохромоксидазы. У всех больных снижено содержание АТФ в нейтрофилах, а у 24 % – в лимфоцитах. При проведении сравнительного анализа метаболических показателей лимфоцитов периферической крови у больных острыми вирусными гепатитами А и В обнаружено, что спад уровня реактивности клеток иммунной системы определяется тремя основными причинами. Во-первых, за счет уменьшения активности оксидоредуктаз, определяющих интенсивность энергетических реакций в клетках. Во-вторых, понижением уровня ключевой реакции пентозофосфатного цикла и в связи с этим возможным ингибированием рибозо-5-фосфат- и НАДФН-зависимых пластических процессов. В-третьих, снижением уровня реакций восстановления глутатиона. При этом более выраженные нарушения метаболизма лимфоцитов установлены у больных вирусным гепатитом А.

Значимость состояния метаболизма в лимфоцитах крови при иммунопатологических состояниях подтверждается исследованием данных показателей у больных истинной аллергией и псевдоаллергией. Следовательно, особенности метаболизма лимфоцитов определяются дуализмом их активацией при истинной аллергии (аллерген и медиаторы аллергии) и монизмом при псевдоаллергии (только медиаторы аллергии).

Врожденный дефицит некоторых ферментов пуринового обмена (аденозиндезаминазы, пуриннуклеозидфосфорилазы и 5'-нуклеотидазы) проявляется в виде первичного комбинированного иммунодефицита, поражающего не только Т-, но и В-лимфоциты. Лимфоциты больных не поддаются стимуляции митогенами или антигенами *in vitro*. У детей при данном поражении наблюдаются рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции. Кроме того, доказано, что в основе патогенеза такого заболевания, как грибковидный микоз, лежат нарушения метаболизма пуриновых нуклеозидов и нуклеотидов и изменение активности ключевых ферментов пуринового обмена (прежде всего, аденозиндезаминазы и пуриннуклеозидфосфорилазы). Отмечается, что высокая активность аденозиндезаминазы характерна для наименее зрелых Т-лимфоцитов, в субпопуляциях которых фермент осуществляет ключевые реакции метаболизма в ходе нормальной дифференцировки клеток. В то же время активность

пурипнуклеозидфосфорилазы возрастает по мере дифференцировки Т-лимфоцитов. Следовательно, наиболее зрелые Т-клетки характеризуются высоким уровнем данного фермента. На начальной стадии пойкилодермической формы грибовидного микоза активность аденозиндезаминазы и пурипнуклеозидфосфорилазы не отличалась от нормы, тогда как на терминальных стадиях заболевания и при эритродермической форме их активность повышалась в 10 раз по сравнению с нормой.

Нами выявлено, что у рабочих, длительное время контактирующих с химическими и радиоактивными веществами, обнаруживаются значительные изменения иммунологических показателей и активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов. Контакт с радиоактивными веществами приводит к увеличению в лимфоцитах крови уровней ферментов синтетических процессов и антиоксидантной защиты, что сопровождается активацией клеточного иммунитета. У лиц, работающих на производстве с вредными химическими веществами, выявляется повышение анаэробных процессов в иммунокомпетентных клетках, соответствующее снижение активности клеточного иммунитета и увеличение гуморальных факторов.

В связи с высокой значимостью метаболических процессов в проявлении функциональной активности клеток иммунной системы интересным является применение методов метаболической коррекции для компенсации иммунодефицитных состояний. Так, при использовании нуклеината натрия и спленина у больных вирусными гепатитами А и В обнаружен четко выраженный иммунокорригирующий эффект, проявляющийся ликвидацией дефицита Т-клеток с фенотипами CD3⁺ и CD4⁺, нормализацией субпопуляционного соотношения, снижением уровня ЦИК, повышением концентрации IgA и М при исходно низком уровне. К моменту выписки восстановление физиологического уровня иммунологических показателей достигнуто у 77,8 % больных гепатитом А и 73,0 % – гепатитом В (при общепринятых методах лечения – соответственно, 43,6 % и 46,7 %). Затяжные формы при вирусном гепатите А после проведения метаболической иммунотерапии отмечены в 2,8 раза реже, рецидивы – в 3,2, а переход в хроническую форму – в 2,6 раза реже, чем в группе сравнения.

Высокой информативностью в диагностике и прогнозе заболевания обладают не только метаболические показатели лимфоцитов, но и других популяций клеток иммунной системы. В частности, обнаружено, что у больных рецидивирующей розей в период разгара в нейтрофильных гранулоцитах крови выявляется высокая активность ЛДГ на фоне снижения миелопероксидазы и содержания катионных белков. На стадии реконвалесценции и в межрецидивном периоде на фоне общепринятой терапии в нейтрофилах крови наблюдалось постепенное повышение содержания катионных белков и активности миелопероксидазы. Динамика активности ЛДГ имела прямо противоположную направленность. Считается, что стабильно низкие показатели активности миелопероксидазы и содержания ка-

тионных белков в сочетании с высоким уровнем ЛДГ при выписке из стационара и в межрецидивном периоде свидетельствуют о функциональной несостоятельности нейтрофильных гранулоцитов и возможности прогнозирования осложнений и рецидивов рожи.

Особо актуальным представляется изучение метаболизма клеток иммунной системы у детей. Именно у них можно ожидать наиболее значимые динамические изменения, связанные с бурными темпами процессов роста, дифференцировки, с одной стороны, и быстротой возникновения обменных нарушений на клеточном уровне вследствие воздействия патологических факторов – с другой. Результаты проведенных исследований убедительно показали, что нарушения функций иммунной системы у детей с затяжными и рецидивирующими бронхолегочными процессами находят объективное отражение в параметрах внутриклеточного обмена лимфоцитов. Полученные данные позволили сформулировать концепцию метаболически-зависимых иммунных нарушений, описанных в соответствующем разделе.

Таким образом, учитывая высокую информативность метаболических показателей для характеристики функционального состояния лимфоцитов, исследование метаболических параметров позволит улучшить диагностику иммунных нарушений, правильно выбрать тактику иммунокорригирующей терапии, оценить эффект действия различных иммуномодуляторов и разработать иммунореабилитационные мероприятия с учетом выявленных метаболических нарушений. Необходимо отметить, что метаболическая коррекция обменных процессов открывает новые и перспективные подходы к иммунотерапии и иммунореабилитации больных с нарушенной функцией иммунной системы.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГРАНУЛОЦИТОВ И МАКРОФАГОВ В СОСТОЯНИИ ОТНОСИТЕЛЬНОГО ПОКОЯ И ПРИ ФАГОЦИТОЗЕ

Фагоцитарная система человека и животных представлена малоподвижными тканевыми мононуклеарными клетками (макрофаги) и циркулирующими нейтрофильными и мононуклеарными лейкоцитами (моноциты). Адекватное число нормально функционирующих фагоцитов – важнейшее условие для успешной защиты организма от инфекций.

Фагоцитирующие лейкоциты образуются из полипотентных стволовых клеток в костном мозге. Лейкоциты и эритроциты вырабатываются приблизительно в равных количествах, однако из-за более короткой продолжительности жизни лейкоцитов (часы, а не месяцы) обычное соотношение эритроцитов к лейкоцитам в периферической крови составляет 200:1. Нейтрофильные гранулоциты поступают в кровяное русло в виде

высокодифференцированных зрелых фагоцитов, а моноциты – в виде незрелых клеток. Оба вида клеток циркулируют в крови в течение 4-10 ч, а затем мигрируют в ткани.

Мононуклеарные клетки превращаются в зрелые фагоциты (макрофаги) в тканях, причем их морфологические и метаболические характеристики зависят от того, в каких органах они задерживаются. Макрофаги присутствуют в селезенке, печени, легких, лимфатических узлах, кишечнике и центральной нервной системе. Циркулирующие мононуклеарные фагоциты также мигрируют в очаги воспаления обычно после их инфильтрации нейтрофилами; мононуклеарные фагоциты играют важную роль в создании вала вокруг инфекционного очага и формировании гранулем. Макрофаги – это основные фагоцитирующие клетки грудного молока.

Обширные запасы зрелых нейтрофилов в норме определяются в костном мозге (костномозговой пул) и удерживаются в пристеночном положении в сосудах (маргинальный пул). При воспалительном процессе происходят мобилизация этих запасов, быстрое размножение клеток-предшественников и ускоренная их дифференцировка; во время острых инфекций нейтрофильные лейкоциты вырабатываются в огромных количествах. Выработка фагоцитирующих клеток костным мозгом, по-видимому, регулируется циркулирующими факторами, высвобождающимися из лейкоцитов периферической крови.

Основные морфологические особенности нейтрофильных гранулоцитов, позволяющие при их идентификации обходиться без использования дополнительных маркеров, состоят в сегментированном ядре с плотной упаковкой хроматина и наличии в цитоплазме нейтральных (что определило название клеток) гранул, содержащих бактерицидные субстанции и ферменты. Нейтрофилы отличаются высокой подвижностью и отзывчивостью на хемотаксические и активационные факторы. Именно это обеспечило им роль наиболее мобильных клеток, ранее всего вовлекаемых в воспалительные и иммунные процессы и обуславливающих пусковые механизмы развития воспаления и ранние защитные реакции.

Существует два типа гранул нейтрофильных гранулоцитов – первичные (азурофильные) и вторичные (специфические). Первые содержат большой набор гидролаз и других ферментов: α -фукозидазу, 5'-нуклеотидазу, β -галактозидазу, арилсульфатазу, α -маннозидазу, N-ацетилглюкозаминидазу, β -глюкуронидазу, кислую β -глицерофосфатазу, нейтральные протеиназы – катепсин G, эластазу, коллагеназу, катионные белки, миелопероксидазу, лизоцим (мурамилидаза), а также кислые гликозаминогликаны (мукополисахариды). Во вторичных гранулах кислые гидролазы отсутствуют и содержатся ферменты, проявляющие активность при нейтральных и щелочных значениях pH: лактоферрин, щелочная фосфатаза, лизоцим» а также белок, связывающий витамин B₁₂. Содержимое гранул способно облегчить разрушение практически любых микробов. Это

достигается в процессе слияния гранул с фагосомами при фагоцитозе или дегрануляции, являющейся разновидностью секреторного процесса. Специфические гранулы быстрее сливаются с фагосомами и выбрасываются клеткой, чем азурофильные. После опорожнения гранул их восстановления не происходит.

Быстрота мобилизации нейтрофилов дополняется их способностью в течение секунд развивать метаболические процессы, приводящие к «кислородному взрыву», а также осуществлять выброс предсуществующих гранул, которые содержат бактерицидные субстанции (дегрануляция). В нейтрофилах обнаружены ферменты, причастные к бактериолизу и перевариванию микроорганизмов. Среди перечисленных выше ферментов этой способностью обладают кислые протеиназы, миелопероксидаза, лактоферрин, лизоцим и щелочная фосфатаза.

В основе проявлений функциональной активности макрофагов и нейтрофилов лежит активация, которая индуцируется внешними стимулами (как правило, воздействием экзогенных молекул на мембранные рецепторы клеток) и реализуется с помощью цепи внутриклеточных сигналов, приводящих к изменению метаболических процессов и активности генов. Механизмы активации нейтрофилов и макрофагов в общих чертах сходны, хотя имеются и определенные различия.

Активирующими стимулами для фагоцитов служат факторы, взаимодействующие с рецепторными структурами клеток:

- бактериальные продукты, в частности липополисахариды;
- цитокины, среди которых в качестве активатора наиболее эффективен интерферон- γ (ИФН- γ);
- активированные компоненты комплемента, их фрагменты;
- тканевые полисахариды, в частности содержащие концевую маннозу;
- прилипание к различным поверхностям, происходящее с участием адгезивных молекул поверхности макрофагов, а также процесс фагоцитоза;
- любые другие факторы, вызывающие активацию протеинкиназы C и повышение содержания Ca^{2+} в клетке (в модельных опытах *in vitro* – сочетание фторбормиристатацетата и ионофоров кальция).

Процесс активации в ряде случаев разделяется на два этапа: праймирование и запуск. Праймирующими агентами могут служить ИФН- γ и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), которые облегчают проявление активации под действием пускового агента – липополисахарида. На молекулярном уровне эффект праймирования трактуется как процесс, приводящий к активации протеинкиназы C (вследствие накопления 1,2-диацилглицерина) без мобилизации Ca^{2+} , то есть как неполный сигнал. Последующее воздействие липополисахарида завершает формирование сигнала путем мобилизации Ca^{2+} с участием 1,4,5-инозитолтрифосфата – продукта расщепления фосфатидинозитол-4,5-

дифосфата. Активация может осуществляться и одновременно вследствие одновременного прохождения обоих внутриклеточных процессов.

Основные проявления активации макрофагов следующие:

- «кислородный взрыв», накопление свободных радикалов;
- генерация окиси азота;
- изменение активности ряда ферментов, не связанных с кислородным и азотным метаболизмом;
- усиление синтеза Ia-молекул (продуктов генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса) и их экспрессии;
- усиление синтеза и секреции цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1)), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и т.д.) и других биологически активных молекул;
- повышение фагоцитарной активности и эффективности фагоцитоза;
- увеличение противоопухолевой активности;
- повышение способности обрабатывать антиген и представлять его Т-лимфоцитам;
- проявление регуляторной активности при иммунном ответе.

Основная часть перечисленных проявлений наблюдается и при активации нейтрофилов. Это относится, в частности, к кислородному взрыву, некоторым изменениям метаболизма и повышению фагоцитарной активности.

Кислородный, или дыхательный, взрыв – это процесс образования продуктов частичного восстановления кислорода, свободных радикалов, перекисей и других продуктов, обладающих высокой антимикробной активностью (рис. 1). Образование этих метаболитов в своей основе имеет усиление потребления глюкозы и ее расщепление с участием НАДФ⁺ по механизму гексозомонофосфатного шунта, что сопровождается накоплением НАДФН. Взаимодействие НАДФН с молекулой кислорода в клеточной мембране при участии НАДФН-оксидазы приводит к генерации супероксид-аниона (O_2^-).

НАДФН-зависимая оксидаза – это мультикомпонентная система, представляющая собой часть дыхательной цепи митохондрий и состоящая в исходном неактивном состоянии из флавопротеида и цитохрома b558. Компонентами НАДФН-оксидазы являются четыре белка, которые образуют фермент после того, как собираются вместе в клеточной мембране. Два из них – белки с молекулярными массами 91000 и 22000 – относятся к мембранным белкам и образуют гетеродимер цитохрома b558. Два других белка с молекулярными массами 47000 и 67000 являются цитоплазматическими. Они соединяются с цитохромом b558 после активации фагоцита. В результате возникает НАДФН-оксидаза, необходимая для образования перекиси водорода. При хронической гранулематозной болезни образование перекиси водорода лейкоцитами резко снижено. Гены, мутации которых

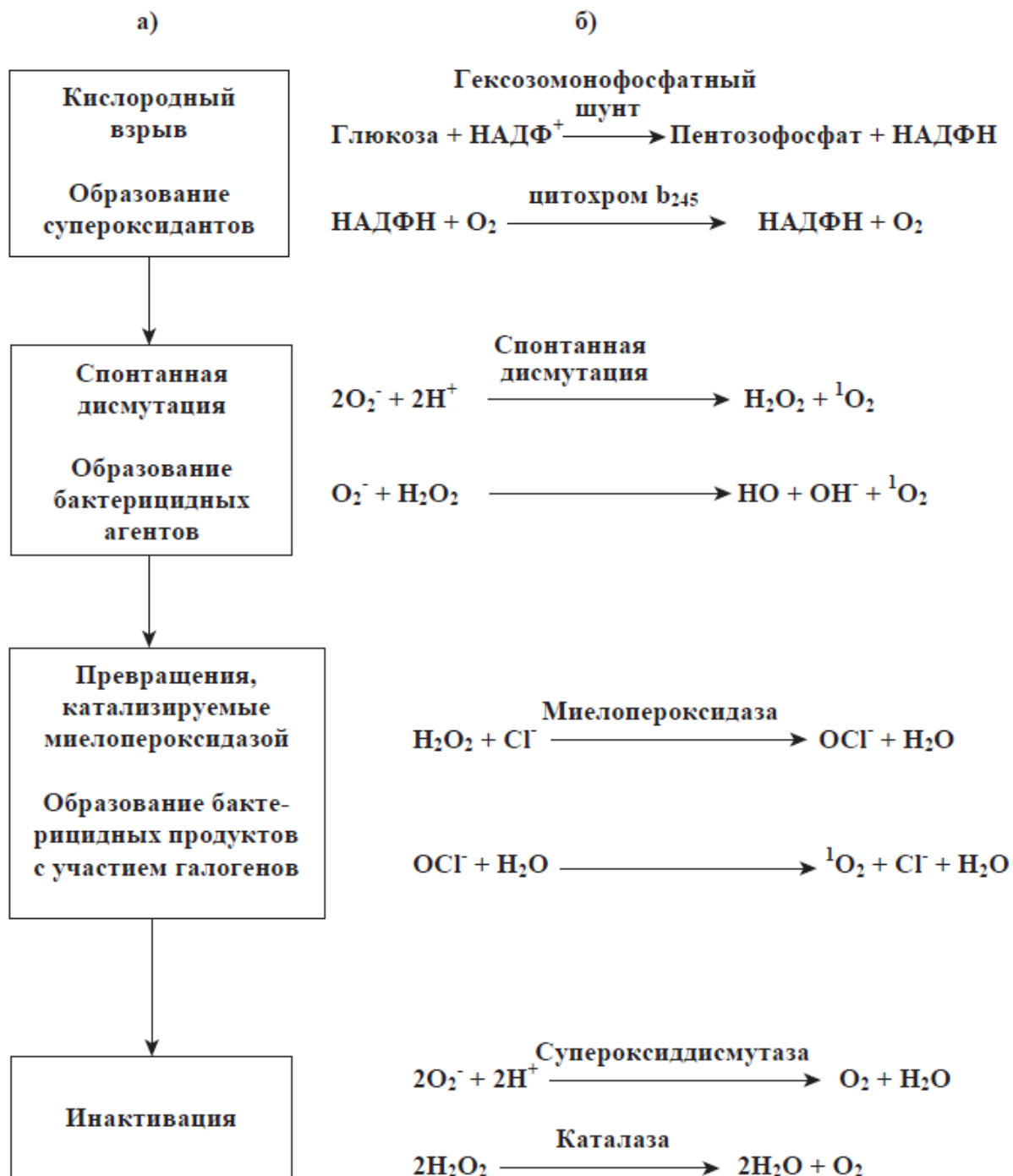


Рис. 1. Кислородзависимые процессы в фагоцитах, приводящие к образованию бактерицидных субстанций.

Примечание: а) – основные стадии превращений продуктов кислородного взрыва; б) – химические реакции, составляющие их основу.

приводят к каждому из перечисленных дефектов, клонированы, их нуклеотидная последовательность расшифрована. В активации этой системы

участвуют фосфолипазы и протеинкиназа С, активируемые теми же пусковыми агентами.

Компоненты НАДФН-зависимой оксидазы – флавопротеид и цитохром b558 в нейтрофилах образуют в плазматической мембране непрочный комплекс, который солубилизируется при действии детергентов. Однако после активации фагоцитов этот комплекс становится значительно более прочным. Причиной такой трансформации оксидазы при активации клеток является встраивание в ее состав двух цитозольных факторов, которые после их фосфорилирования диффундируют из цитозоля и адгезируются на плазматической мембране в районе расположения b-субъединицы цитохрома b558. Механизм встраивания цитозольных компонентов в НАДФН-оксидазу в плазматической мембране не известен. Однако можно сказать, что это происходит в процессе активации оксидазы. Встраивание цитозольных белков и активация НАДФН-оксидазы зависели от концентрации стимулятора, времени стимуляции и температуры среды. Наблюдалась хорошая корреляция между уровнем образования активных форм кислорода (АФК) в процессе стимуляции клеток и скоростью транслокации цитозольных факторов на плазматическую мембрану гранулоцитов.

ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Большое значение в лечении больного с наличием иммунных нарушений имеет нормализация и/или стимуляция работы клетки. К препаратам этой группы относится множество лекарственных средств, прямо или опосредованно влияющих на различные клетки человека, поэтому такой подход рекомендован в комплексной терапии и иммунных нарушениях.

К этой группе необходимо отнести и большое количество иммуномодуляторов применяемых в России, т.к. они в основном не обладают избирательным действием на иммунную систему. С учетом влияния на метаболизм клетки можно выделить следующие группы препаратов (см.таблицу):

- 1) препараты, преимущественно влияющие на энергетические процессы клетки (энергетики);
- 2) средства, направленные на пластические реакции клетки (пластики);
- 3) средства, устраняющие продукты метаболизма в клетки (утилизаторы);

С позиций биохимических реакций в каждой группе необходимо выделить препараты, действующие на регуляцию какой-либо реакции (гормоны, ферменты и коферменты) и субстраты этой реакции (естественные метаболиты).

Препараты, преимущественно влияющие на энергетические процессы клетки

В эту группу входит большое количество водорастворимых витаминов и естественных метаболитов.

Витамин В1 (тиамин) содержится в дрожжах, зародышах и оболочках пшеницы, овса, гречихи, а также в хлебе, изготовленном из муки простого помола. Суточная потребность взрослого человека в витамине В1 составляет 1,5 – 2 мг.

Препараты группы витамина В1 активно влияют на различные функции организма, вмешиваясь в обмен веществ и нервно-рефлекторную регуляцию. С помощью фермента тиаминпирофосфаткиназы тиамин в организме превращается в тиаминпирофосфат, который является кофактором окислительного дезаминирования α -кетокислот. При гиповитаминозе В₁

Витамин В2 (рибофлавин) в организм человека поступает, главным образом, с мясными и молочными продуктами. Он широко распространен в растительном и животном мире и содержится в дрожжах, молочной сыворотке, яичном белке, мясе, рыбе, печени, горохе, зародышах и оболочках зерновых культур. Получен синтетически. Суточная потребность в витамине В2 для взрослого человека составляет 1,5 – 2 мг.

Таблица 1

Препараты, действующие на метаболизм клеток

	обмен углеводов	обмен жиров	обмен белков	обмен нуклеин кислот	окислительное фосфорилирование	цикл трикарбоновых кислот	антиоксидантное действие	детоксицирующее	пролиферация клеток	обмен кальция	репаративные процессы	апоптоз
ЭНЕРГЕТИКИ												
Глюкоза	+				+							
Витамин В1	+					+						
Витамин В2	+				+							
Витамин В5	+		+		+							
Янтарная кислота						+						
Гамма-аминомаслянная кислота	+											
Предуктал	+	-		+					+		+	
Цитохром С	+							+				
ПЛАСТИКИ												
Витамин В3												
Витамин В6			+				+					
Витамин В9								+			+	
Витамин В12			+									
Витамин U		+	+							+		
Витамин А							+		+			
Витамин D										+		
Инозин	+						+					
Калия оротат			+			+					+	
Метионин		+	+								+	
Глутаминовая кислота	+		+					+			+	
Глутоксим			+				+					+
УТИЛИЗАТОРЫ												
Витамин В15	+					+		+				
Глицин								+				
Милдронат	+							+			+	
Натрия тиосульфат								+				
Унитиол								+				
Аллопуринол			+	+				+				
Витамин С								+				
Витамин Р								+				
Витамин Е			+					+				
Эссенциальные фосфолипиды		+					+	+				
Липоевая кислота		+					+	+				

При поступлении в организм рибофлавин с помощью фермента рибофлавинкиназы превращается во флавиномононуклеотид, реакция которого с АТФ, катализируемая ФМН-аденилилтрансферазой, приводит к образованию флавинадениндинуклеотиду. Оба продукта являются коферментами оксидоредуктаз и участвуют в переносе протонов и регулировании окислительно-восстановительных процессов, этим обусловлена их роль в углеводном, белковом и жировом обмене.

Витамин РР (никотиновая кислота). Продукты богатые витамином РР – говяжья печень, дрожжи, брокколи, морковь, сыр, кукурузная мука, финики, яйца, рыба, молоко, арахис, свинина, картофель, помидоры, проростки пшеницы, продукты из цельных злаков. Травы – люцерна, корень лопуха, листья одуванчика, котовник кошачий, кайенский перец, ромашка, песчанка, очанка, семя фенхеля, пажитник сенной, женьшень, хмель, хвощ, коровяк, крапива, овес, петрушка, мята перечная, листья малины, красный клевер, плоды шиповника, шалфей, щавель. Суточная потребность в никотиновой кислоте и никотинамиде составляет для взрослого человека около 20 мг, при тяжелом физическом труде – около 25, для детей в зависимости от возраста – от 6 до 18 мг.

Витамин существует в двух формах – никотиновой кислоты и никотинамида. Включается в простетическую группу ферментов, являющихся переносчиками водорода: никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), регулирует окислительно-восстановительные процессы, тканевое дыхание, синтез белков и жиров, распад гликогена. Угнетает липолиз в жировой ткани, уменьшает скорость синтеза липопротеидов низкой плотности. Нормализует липидный состав крови: снижает уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и повышает уровень липопротеидов высокой плотности, обладает антиатерогенными свойствами.

Витамин С (аскорбиновая кислота) содержится в значительных количествах в плодах шиповника, капусте, лимонах, апельсинах, хрене, ягодах, хвое и др. Небольшое содержание – в печени, мозге, мышцах животных. Для медицинских целей витамин С получают синтетическим путем. В обычных условиях суточная потребность взрослого человека в аскорбиновой кислоте составляет 70 – 100 мг.

Основные эффекты обусловлены участием в регуляции окислительно-восстановительных процессов, поскольку аскорбиновая кислота легко переходит в дегидроаскорбиновую и обратно, донируя или акцептируя два протона (окисляя или восстанавливая соответствующие субстраты). Витамин С активизирует деятельность желез внутренней секреции, регулирует все виды обмена, свертываемость крови, регенерацию тканей, образование стероидных гормонов, синтез коллагена, проницаемость капилляров и др. Аскорбиновая кислота, оказывая стимулирующее влияние на организм в целом, повышает его адаптационные возможности, резистентность к ин-

фекциям. Дефицит витамина С приводит к отчетливому нарушению Т-системы иммунитета. Система же гуморального иммунитета более устойчива к С-витаминной недостаточности. Кроме величины дозы большое значение имеет характер сочетания витамина С с другими препаратами, например с витаминами группы В (В9 и В12). Стимуляция фагоцитоза связана с непосредственным влиянием витамина на фагоциты и зависит от дозы препарата. Полагают, что витамин С увеличивает чувствительность бактерий к лизоциму.

Декстроза (глюкоза, глюкостерил) субстратно обеспечивает энергетический обмен, поддерживает объем циркулирующей плазмы. Изотонический раствор восполняет объем потерянной жидкости, повышенная осмотическая активность гипертонических растворов увеличивает выход тканевой жидкости в сосудистое русло и удерживает ее в нем, повышает диурез и выведение токсических веществ. Молекулы декстрозы утилизируются в процессе энергетического обеспечения.

Янтарная кислота за счет стимуляции окислительно-восстановительных реакций, процессов дыхания и синтеза АТФ способна активировать физиологические функции органов и тканей, тем самым улучшая адаптационные и компенсаторно-защитные возможности организма.

Гамма-аминомасляная кислота (аминалон, нооклерин) активирует энергетические процессы, повышает дыхательную активность тканей, улучшает утилизацию глюкозы и удаление токсических продуктов обмена. Взаимодействует со специфическими ГАМК-эргическими рецепторами А и Б типов. Улучшает динамику нервных процессов в головном мозге, увеличивает продуктивность мышления, обладает антигипоксическим действием.

Предуктал обуславливает эффект действия повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление аэробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот). Предотвращает внутриклеточное истощение АТФ и фосфокреатинина. В условиях ацидоза нормализует функционирование ионных каналов мембран, нормализует внутриклеточную концентрацию K^+ , препятствует накоплению Ca^{2+} и Na^+ в кардиомиоцитах. Уменьшает внутриклеточный ацидоз и концентрацию фосфатов, обусловленных ишемией, ишемических повреждений миокарда выход креатинфосфокиназы из клеток. Останавливает повреждающее действие свободных радикалов, сохраняет целостность клеточных мембран, предотвращает активацию нейтрофилов в зоне ишемии, увеличивает продолжительность электрического потенциала.

Цитохром С является катализатором клеточного дыхания, стимулирует окислительные реакции и активизирует тем самым обменные процес-

сы в тканях, уменьшает гипоксию тканей при различных патологических состояниях.

Средства, направленные на стимуляцию пластических реакций клетки

В основе фармакологической регуляции пластических реакций клетки лежит стимуляция белкового синтеза, пролиферации и дифференцировки клеток. Для стимуляции этих процессов могут быть использованы различные группы лекарственных препаратов: 1) регуляторы – витамины, анаболические гормоны и другие синтетические средства в т.ч. индукторы ИФН и синтетические иммуномодуляторы; 2) естественные метаболиты в т.ч. препараты дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Витамин В3 (пантотеновая кислота). Наиболее богаты витамином В3 мясо и субпродукты, пивные дрожжи, отруби, зародыши пшеницы, зеленые овощи, орехи, маточное молочко пчел. Витамин может синтезироваться кишечными бактериями, но в недостаточном количестве, учитывая суточную потребность организма для детей и подростков 5 – 7 мг, для взрослых – 10 – 12 мг, хотя при лечении доза может быть увеличена в несколько раз. В организме является субстратным (единственный незаменимый компонент) стимулятором синтеза кофермента А. Последний катализирует в организме ацилирование, участвует практически во всех метаболических процессах (цикл трикарбоновых кислот, обмен углеводов, жиров и жирных кислот, фосфолипидов, белков и др.), обеспечивает образование кортикостероидов, ацетилирование холина. Обладает противовоспалительным действием, стимулирует процессы репарации и регенерации.

Витамин В6. (пиридоксин). Это групповое название трех производных пиридина: пиридоксаля, пиридоксина и пиридоксамина. Витамин В6 содержится в растениях и органах животных, особенно в неочищенных зернах злаковых культур, в овощах, мясе, рыбе, молоке, печени трески и крупного рогатого скота, яичном желтке, дрожжах. Суточная потребность взрослого человека составляет 2 мг и удовлетворяется частично продуктами питания, частично синтезом микрофлоры кишечника. Пиридоксин, поступая в организм, фосфорилируется и в этой форме катализирует декарбоксилирование и переаминирование аминокислот.

Витамин В9 (фолиевая кислота). Содержится в свежих овощах (бобах, шпинате, томатах и др.), а также в печени и почках животных. В организме человека, кроме того, синтезируется микрофлорой кишечника. Суточная потребность взрослых людей в фолиевой кислоте равна 200 мкг, беременных и кормящих женщин – 400 – 600 мкг, детей первого года жизни – 40 – 60 мкг. Для медицинских целей (в том числе, при интоксикации, вызванной противоопухолевыми препаратами) используют синтетическую фолиевую кислоту, хотя сама она неактивна и в организме восстанавлива-

ется до тетрагидрофолиевой, являющейся коферментом многих метаболических процессов. В первую очередь катализирует перенос одноуглеродистых фрагментов в синтезе пуринов и пиримидинов, а значит, необходима для образования РНК и ДНК. Ее дефицит нарушает митотическое деление клеток, их созревание и функционирование.

Витамин В12 (цианокобаламин). Комплексное соединение, имеющее в основе цикл коррина и содержащее координационно связанный ион кобальта. В тканях животных не синтезируется. Источниками витамина В12 служат различные виды мяса, рыба, яйца, молоко, сыр, но он полностью отсутствует в растительной пище. Витамин всасывается слизистой желудка только в присутствии секретируемого (эндогенного) гликопротеина, так называемого внутреннего фактора. Назначение этого мукопротеида заключается в связывании цианокобаламина и тем самым в защите от деградации. В крови В12 также связывается специальным белком – транскобаламином. Его синтез в природе осуществляется только микроорганизмами. Потребности человека и животных в нем обеспечиваются микрофлорой кишечника, откуда цианокобаламин поступает в органы, накапливаясь в наибольших количествах в почках, печени, стенке кишечника. Суточная потребность в этом витамине составляет 0,003 мг. Витамин В12 в организме превращается в коферментные формы – метилкобаламин и дезоксиаденозилкобаламин. Как кофермент участвует в различных метаболических процессах, включая метаболизм жиров и углеводов и синтез белка. Является фактором роста и стимулятором гемопоэза, оказывает благоприятное влияние на функции печени и нервной системы, активизирует процессы свертывания крови. Очевидна эффективность витамина В12 в нормальных дозах при крайне расстроенных гемопоэтических и иммунологических функциях (нарушение дифференцировки В-клеток, снижение числа плазмочитов, АТ, лейкопения, мегалобластная анемия, рецидивирующая инфекция). Однако отмечается стимулирующее влияние витамина В12 на рост опухоли (в отличие от В1, В2, В6). Одно из основных иммуномоделирующих действий витамина В12 – влияние на обмен нуклеиновых кислот и белков.

Витамин U (S-метилметионин). Содержится в соке капусты, картофеля и других сырых овощах. Суточная доза не определена. Препарат рассматривается как активированная форма метионина. Полагают, что механизм действия связан со стимуляцией заживления повреждений слизистой оболочки ЖКТ. Это объясняется способностью препарата отдавать свои метильные группы, необходимые для процессов синтеза в организме. Метилируя гистамин, витамин U превращает его в неактивную форму, а это способствует уменьшению желудочной секреции и обуславливает обезболивающий эффект.

Витамин А. Его синтетические аналоги и гомологи относят к ретиноидам – производным ретиноевой кислоты. Биологически активными

формами витамина А являются ретинол, ретиналь и сама ретиноевая кислота. Этот витамин содержится в продуктах животного происхождения – рыбьем жире, сливочном масле, яичном желтке, печени некоторых рыб (треска, морской окунь и др.) и морских животных (кит, морж, тюлень). В растительных пищевых продуктах ретинол не встречается. Однако многие из них (морковь, шпинат, салат, петрушка, зеленый лук, щавель, красный перец, черная смородина, черника, крыжовник, персики, абрикосы и др.) содержат каротин, представляющий собой провитамин А, из которого в организме образуется ретинол. Витамин А регулирует процессы ороговения, образование и выделение сала в коже (секрет сальных желез), необходим для нормального роста волос, поддержания иммунитета, участвует в противоопухолевой защите организма.

Витамин D. В настоящее время называют два жирорастворимых, близких по химическому строению и действию вещества – эргокальциферол (витамин D₂) и колекальциферол (витамин D₃). Основное свойство этих соединений – способность предупреждать и лечить рахит, в связи с чем их иногда называют противорахитическими витаминами. Витамин D₂ в небольшом количестве содержится в пищевых продуктах: яичном желтке, сливочном масле, сыре, молоке, икре, жирных сортах рыбы (угорь, лосось, макрель, сардины), устрицах, печени трески, говяжьей печени, хлебе из зерен крупного помола. Витамин D₃ образуется в коже человека под воздействием солнечных лучей. За 25 мин. пребывания на солнце организм синтезирует до 2000 МЕ витамина D. Более того, в этом случае невозможно «превысить дозу». По биологической активности витамины D₂ и D₃ практически не различаются, поскольку в организме оба, вероятно, превращаются в кальцитриол – активный метаболит витамина D. Считается что нужно потреблять ежедневно 50 – 200 мг витамина D, а после 50-ти лет дозу необходимо удвоить (1 мг витамина D равен 40 МЕ).

Основным свойством витамина D является его участие в метаболизме кальция. В настоящее время витамин рассматривают не только как витамин, но и как гормон, регулирующий вместе с гормоном паращитовидной железы концентрацию ионов кальция в плазме крови, в том числе всасывание кальция в пищеварительном тракте, отложение его в костях, препятствуя резорбции из костной ткани. Витамин D регулирует также содержание фосфора в организме. Применяют его для профилактики и лечения рахита и заболеваний костей, вызванных нарушениями обмена кальция (остеомалация и некоторые формы остеопороза). В последнее время доказано иммуностропное действие витамина D. Терапия высокими дозами витамина D эффективна в предотвращении активации латентных форм туберкулеза и для профилактики рака.

Естественные метаболиты.

К этой группе относят препараты предшественников пуриновых или пиримидиновых оснований, либо продукты частичного гидролиза нуклеиновых кислот.

Инозин (рибоксин, рибонозин). Нуклеозид – предшественник АТФ. Субстратно стимулирует синтез адениновых нуклеотидов, повышает активность некоторых ферментов цикла Кребса. Принимает непосредственное участие в обмене глюкозы и способствует активизации обмена при гипоксии и при отсутствии АТФ. Стимулирует окислительно-восстановительные процессы. Интенсифицирует метаболизм пировиноградной кислоты, нормализует процесс тканевого дыхания, способствует повышению активности ксантиндегидрогеназы. Оказывает положительное влияние на обменные процессы в миокарде, повышает его энергетический баланс, улучшает коронарное кровообращение, снижает агрегацию тромбоцитов, активирует регенерацию тканей.

Калия оротат (1,2,3,6-Тетрагидро-2,6-диоксо-4- пиримидинкарбоновая кислота) обеспечивает синтез пиримидиновых нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот, участвующих в образовании белковых молекул.

Кальция глицерофосфат восстанавливает уровень кальция в организме, стимулирует анаболические процессы.

Метионин – незаменимая аминокислота, регулирующая азотистый баланс. Содержит подвижную метильную группу и участвует в процессах метилирования, обеспечивающих синтез холина, адреналина, креатина и других биологически важных соединений, обезвреживание токсичных продуктов, образование фосфолипидов. Тормозит отложение в печени нейтрального жира, оказывает липотропный эффект (удаление из печени избытка жира). Модулирует эффект гормонов и витаминов (В12, аскорбиновой и фолиевой кислот).

Глутаминовая кислота – заменимая аминокислота поступает в организм с пищей, а также синтезируется в организме при переаминировании в процессе катаболизма белков. Участвует в белковом и углеводном обмене, стимулирует окислительные процессы, препятствует снижению окислительно-восстановительного потенциала, повышает устойчивость организма к гипоксии. Принимает в норму обмен веществ, изменяя функциональное состояние нервной и эндокринной систем. Принимает участие в синтезе других аминокислот, ацетилхолина, АТФ, способствует переносу ионов калия, улучшает деятельность скелетной мускулатуры (является одним из компонентов миофибрилл). Оказывает дезинтоксикационное действие, способствует обезвреживанию и выведению из организма аммиака. Нормализует процессы гликолиза в тканях, оказывает гепатопротекторное действие, угнетает секреторную функцию желудка.

Таурин (дибикор, тауфон) – аминокислота, образующаяся в организме в процессе превращения цистеина. Играет большую роль в липидном обмене, способствует нормализации функции клеточных мембран, оптимизации энергетических и обменных процессов, сохранению электролитного состава цитоплазмы (за счет накопления ионов калия и кальция), входит в состав парных желчных кислот (таурохолиевой, тауродезоксиголевой), способствующих эмульгированию жиров в кишечнике. В головном мозге выполняет функцию нейромедиатора, тормозящего синаптическую передачу, обладает противосудорожной и кардиотонической активностью. Вызывает нормализацию метаболизма глазных тканей при заболеваниях дистрофического характера.

Глутоксим играет важную роль в регуляции метаболических процессов в клетках и тканях. Он оказывает селективное воздействие на сульфгидрильные группы поверхностно-клеточных и растворимых рецепторов, что приводит к восстановлению их функционально активной конформации, чувствительности к регуляторным и транспортным молекулам пептидной природы, определяет иммуномодулирующий и цитотропные эффекты препарата. Глутоксим способствует реализации действия регуляторных молекул пептидной природы на нормальные (регуляция метаболических процессов) и трансформированные (индукция апоптоза) клетки, стимулирует на каскадные механизмы фосфатной модификации ключевых белков сигналпередающих систем; инициацию действия системы цитокинов, в том числе ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, TNF, ИФН, эритропоэтина.

Гептрал (адеметионин) – биологическое вещество, входящее в состав всех тканей и жидких сред организма. Его молекула включена в большинство биологических реакций, в том числе как донор метиловой группы – в процесс метилирования в составе липидного слоя клеточной мембраны (трансметилирование); как предшественник эндогенных тиоловых соединений - цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима А (транссульфурирование); как предшественник полиаминов – путресцина, стимулирующего регенерацию клеток, пролиферацию гепатоцитов, спермидина, спермина, входящих в структуру рибосом (аминопропилирование). Гептрал включается в биохимические процессы организма, одновременно активизируя действие выработки эндогенного адеметионина. Восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени и мозге. Повышает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме, снижает содержание метионина в сыворотке крови, нормализуя метаболические реакции в печени. После декарбоксилирования участвует в процессах аминопропилирования как предшественник полиаминов – путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом.

Средства, устраняющие продукты метаболизма в клетке

В эту группу препаратов входят средства способствующие утилизации продуктов метаболизма клетки, антиоксиданты и стабилизаторы мембран.

Средства, способствующие утилизации продуктов метаболизма клетки.

Витамин B15 (пангамовая кислота). Так как витамин B15 широко представлен в семенах растений, в связи с этим и получил свое название – пангамовая кислота (от греч. pan – всюду и gamu – семя). Наибольшее содержание пангамовой кислоты обнаружено в семенах злаковых растений и в ядрах косточковых плодов, а также в большом количестве содержится в печени, почках, яичном желтке, икре рыб, горохе, рисе, дрожжах, отрубях. Суточная потребность 2 мг в сутки. Пангамовая кислота активизирует окислительные процессы, уменьшает явления гипоксии, оказывает детоксицирующее действие, улучшает липидный обмен, участвует в образовании холина, увеличивает содержание гликогена и креатинфосфата в мышцах, является донором метильных групп.

Глицин (аминокислотная кислота) обладает глицин- и ГАМК-эргическим, α 1-адреноблолирующим, антиоксидантным, антиоксидантным действием; регулирует деятельность глутаматных (NMDA) рецепторов, за счет чего препарат является регулятором обмена веществ.

Милдронат – аналог γ -бутиробетаина, подавляет γ -бутиробетаингидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот - производных ацилкарнитина и ацилкоэнзима А. В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ, одновременно с этим активизирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиленно синтезируется γ -бутиробетаин, обладающий вазодилатирующими свойствами.

Натрия тиосульфат оказывает дезинтоксикационное, противовоспалительное, десенсибилизирующее действие.

Унитиол способствует дезинтоксикационному действию. Увеличивает выведение некоторых катионов (особенно Cu^{2+} и Zn^{2+}) из металло-содержащих ферментов клеток. Активные сульфгидрильные группы восстанавливают функции ферментных систем организма.

Аллопуринол-Эгис – средство, нарушающее синтез мочевой кислоты. Является структурным аналогом гипоксантина. Ингибирует фермент

ксантинооксидазу, который участвует в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. Этим обусловлено уменьшение концентрации мочевой кислоты и ее солей в жидких средах организма и моче, что способствует растворению имеющихся уратных отложений и предотвращает их образование в тканях и почках. При приеме аллопуринола повышается выделение с мочой гипоксантина и ксантина.

Как способ утилизации продуктов метаболизма, особенно хронических ее форм, можно стимулировать биотрансформации. Биотрансформация токсических веществ - один из важнейших путей естественной детоксикации организма. При этом может произойти повышение активности индукции ферментов, главным образом в микросомах печени, ответственных за метаболизм токсичных соединений, или снижение активности этих метаболитов (ингибция), влекущее за собой замедление метаболизма. В клинической практике используются препараты – индукторы или ингибиторы ферментов, влияющие на биотрансформацию ксенобиотиков с целью снижения их токсического действия. В настоящее время известно более двухсот веществ, способных влиять на активность микросомальных ферментов (цитохром Р-450). Наиболее изученными индукторами являются барбитураты, в частности фенобарбитал или бензонал и специальный препарат – зиксорин. Под влиянием этих препаратов в митохондриях печени увеличиваются уровень и активность цитохрома Р-450, что обусловлено стимуляцией процессов их синтеза. Лечебное действие проявляется не сразу, а спустя 1,5 – 2 сут. В качестве ингибиторов ферментативной активности предложены ниаламид (ингибитор моноаминоксидазы), левомецетин, тетурам и т.д. Однако их клиническое применение показано только при отравлении.

Антиоксиданты.

Протекающие в организме процессы биологического окисления состоят из последовательных реакций дегидрирования, при которых атомы водорода переходят от субстрата (жирные кислоты, углеводы) к акцептору. Кислород вовлекается в тканевое дыхание в завершающей цитохромоксидной реакции, соединяясь с акцептированными атомами водорода. Биологическое окисление структурно организовано в клетке, строго регулируется, ступенчато освобождает макроэнергии и в конечной стадии образует нетоксичные продукты (H_2O и CO_2). Наряду с биологическим окислением в организме могут происходить реакции прямого присоединения кислорода к субстрату – аутоокисление. Обычно они начинаются с образования частиц с неспаренным электроном – свободными радикалами, образуя промежуточные соединения – перекиси. Соответственно эти процессы называют свободнорадикальным или перекисным окислением. Свободнорадикальное окисление развивается как цепной лавинообразный процесс, во-

влекающий все новые молекулы субстрата. Усиление свободнорадикального окисления в организме наблюдается при многих заболеваниях.

Общими признаками являются: повышение гидрофильности мембран и как следствие увеличение их проницаемости; разобщение дыхания и фосфорилирования; нарушение связи фосфолипидов со структурными и рецепторными белками клеточных мембран; повреждение нуклеиновых кислот и инактивация ферментов; лизис мембран лизосом, сопровождающийся выходом из них фосфолипаз и других гидролитических ферментов, способных вызвать аутолиз клетки.

Свободнорадикальные механизмы угнетают клеточный и гуморальный иммунитет. Развитие этого окисления может быть прекращено ингибиторами, восстанавливающими свободные радикалы в стабильную молекулярную форму, не способную продолжать цепь аутоокисления.

Лекарственное влияние реализуется либо непосредственным связыванием свободных радикалов – так действуют прямые антиоксиданты, либо через активацию антиоксидантной системы организма – группа непрямых антиоксидантов. Можно выделить основные принципы их применения.

1. Приоритетное использование природных биоантиоксидантов, полностью лишенных побочных эффектов.

2. Учет алиментарного фактора. В зимне-весенний период обязательно назначение прямых антиоксидантов, летом и осенью при высоком содержании в рационе овощей и фруктов предпочтительны антиоксиданты непрямого действия.

3. Комбинированное применение. Процессы свободнорадикального окисления могут развиваться как в липидной, так и в водной фазе клеточных и неклеточных структур. Соответственно необходимо одновременное введение липидорастворимых и гидрофильных антиоксидантов.

4. Адекватный выбор дозировки препаратов. Дозирование антиоксидантов должно базироваться на учете не только массы тела, но и возраста человека, характера его питания.

5. Достаточно продолжительный курс фармакопрофилактики или фармакотерапии, который определяется длительностью воздействия фактора или ситуации, способствующих усилению свободнорадикального окисления (от 1 – 2 нед до 2 – 3 мес).

Классическим антиоксидантом является *витамин Е*. Под этим названием известен ряд соединений (токоферолов), близких по химической природе и биологическому действию. Наиболее активен из них α -токоферол. Токоферолы содержатся в зеленых частях растений, особенно в молодых ростках злаков, также богаты ими растительные масла (подсолнечное, хлопковое, кукурузное, арахисовое, соевое, облепиховое). Некоторое количество их содержится в мясе, жире, яйцах, молоке. Потребность в витамине Е составляет 8 – 10 МЕ для взрослых и от 3 – 7 МЕ для детей (в

зависимости от возраста). Витамин Е является эндогенным противоокислительным фактором (антиоксидантом), тормозящим перекисное окисление липидов клеточных мембран. Участвует в биосинтезе белков, в тканевом дыхании, пролиферации клеток и других важнейших процессах.

Высокой антиоксидантной активностью обладают дибунол и пробукол – препараты с широким спектром биологических свойств. В зависимости от дозы они способны подавлять биосинтез белка за счет включения торможения аминокислот и ингибирования синтеза РНК, повышать активность оксигеназ печени, стимулируя биотрансформации многих соединений, ускорять регенерацию тканей, интенсифицируя вступление клеток в фазу синтеза ДНК и повышая активность РНК-полимераз.

Многие **биофлавоноиды (витамин Р)** имеют выраженные антиоксидантные свойства за счет прямого антирадикального действия. Это растительные биофлавоноиды, представляющие собой группу биологически активных веществ (рутин, катехины, кверцетин, цитрин, гесперидин, эриодиктиол, цианидин). Всего известно около 150 биофлавоноидов, обладающих сходными биологическими действиями. Витамин Р находится обычно в тех же растительных продуктах, в которых встречается и аскорбиновая кислота. Особенно много его содержится в цитрусовых, черной смородине, плодах шиповника, щавеле, зеленом чае, салате. В гречихе, белой оболочке под кожурой цитрусовых немного меньше его присутствие в помидорах, винограде, капусте, петрушке, сливах, яблоках, ягодах. Данный витамин не вырабатывается нашим организмом и поэтому должен быть включен в ежедневный рацион питания. Суточная потребность взрослого человека в рутине – 30 мг, кверцетине – 15, гесперидине – 100 мг. Витамин Р – эффективный антиоксидант, способный восстанавливать клеточную структуру, в основе действия которого лежит свойство перехватывать свободные радикалы кислорода и обезвреживать их. Являясь мощными природными антиоксидантами, биофлавоноиды предохраняют клетки нашего организма от разрушительного воздействия свободных радикалов, предотвращая старение организма, нарушения иммунитета, возникновение различных заболеваний. Традиционно считается, что биофлавоноиды обладают капилляроукрепляющим свойством: нормализуют и поддерживают структуру, эластичность, функцию и проницаемость кровеносных сосудов, предупреждают их склеротическое поражение, снижают проницаемость стенок сосудов, препятствуют выработке гистамина и серотонина.

Существенный интерес вызывает и их способность оказывать сберегающий эффект в отношении **аскорбиновой кислоты**.

Прямое антирадикальное действие оказывает **эмоксипин**. Он эффективен при быстром и чрезмерном нарастании свободнорадикальных процессов, например при острой лучевой болезни, при воздействии света высокой интенсивности (ретинопротекторное действие) и т.д. Побочных эффектов обычно не дает.

Глутатион – глутамилцистеинглицин как трипептид при приеме внутрь гидролизует на составляющие аминокислоты. Предшественниками глутатиона являются метионин и глутаминовая кислота. В последние годы вместо метионина используется его более активная форма – метилметионинсульфоний. Все указанные соединения проявляют антиоксидантное действие и оказывают нормализующий эффект в отношении показателей липидного обмена.

Стабилизаторы мембран.

Тиоктовая кислота (берлитион, липоевая кислота, α -липоевая кислота, октолипен, тиоктацид, тиогамама) – эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы), в организме образуется при окислительном декарбоксилировании α -кетокислот. В качестве коэнзима митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и α -кетокислот. Способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению гликогена в печени, а также преодолению инсулинорезистентности. По характеру биохимического действия препарат близок к витаминам группы В. Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина, улучшает функцию печени. Оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие. Улучшает трофику нейронов. Использование триметамоловой соли тиоктовой кислоты в растворах для в/в введения (имеющей нейтральную реакцию) позволяет уменьшить выраженность побочных реакций.

Эссенциале – эссенциальные фосфолипиды, которые представляют собой высокоочищенную фракцию фосфатидилхолина. По своей химической структуре подобны эндогенным мембранным фосфолипидам, превосходя их по своим функциональным свойствам за счет высокого содержания в них полиненасыщенных жирных кислот, особенно липоевой кислоты. Фосфолипиды являются основными структурными элементами клеточных мембран и органелл. Они принимают участие в дифференциации, размножении и регенерации клеток. Функциональное значение основывается на их амфифильных свойствах, которые позволяют регулировать проницаемость клеточной оболочки. Улучшают функцию мембран, в частности ионный обмен, процесс внутриклеточного дыхания, биологического окисления, влияют на связывание ферментов внутриклеточного дыхания в митохондриях, а также на процесс окислительного фосфорилирования в энергетическом обмене клеток. В физиологических условиях синтез фосфолипидов удовлетворяет нормальные потребности гепатоцитов, которые содержат достаточное количество фосфолипидов. Эссенциале является универсальным стабилизатором мембран. Известно, что структура клеточных мембран, функция ферментных систем при заболеваниях печени и биосинтез фосфолипидов, дефицит которых приводит к изменению функ-

ции клеточной мембраны, нарушаются. Эссенциале Форте устраняет указанные нарушения, способствует регенерации клеточных мембран, реактивирует мембраносвязанные ферментные системы и рецепторы, повышает детоксикационную способность печени и таким образом нормализует ее функцию. Кроме того, эссенциале представляют как индуктор иммуномодулирующих свойств эритроцитов, так как эритроциты, обработанные эссенциале стимулируют развитие иммунного ответа на Т-зависимые АГ, но не влияют на выраженность иммунного ответа, индуцированного Т-независимыми АГ.

Целесообразно применение и других стабилизаторов мембран – **ксидифона, димефосфона**. Ксидифон – мембраностабилизирующий препарат, обладающий способностью “включаться” в структуры липидного слоя мембран, способствуя образованию фосфолипидов, менее проницаемых для биологически активных веществ (75 – 100 мг/кг веса в сут, в зависимости от возраста – в виде 2 % раствора 3 раза в день, в течение месяца). Полиненасыщенные фосфолипиды, внедряясь в наружный слой мембраны, оказывает влияние на содержание ненасыщенных жирнокислотных радикалов, обладают антиоксидантными свойствами и могут оказывать влияние на структуру мембраны за счёт снижения интенсивности постоянно протекающих процессов перекисного окисления липидов мембраны.