

УДК 577.112.4:598/599

БИОХИМИЧЕСКИЙ АСПЕКТ РАССМОТРЕНИЯ РОЛИ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ В ОРГАНИЗМЕ

Никольская В.А., Данильченко Ю.Д., Меметова З.Н.

*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина
E-mail: victoria_nikol@crimea.edu*

В данной работе произведено обобщение и сопоставление литературных данных с результатами собственных исследований при комплексной оценке роли молекул средней массы, что значительно расширяет возможности углубленного понимания процессов, протекающих в целом организме при различного рода метаболических изменениях.

Ключевые слова: молекулы средней массы, патология, гиперинсулинемия.

ВВЕДЕНИЕ

Общеизвестно, что уровень молекул средней массы варьирует в зависимости от метаболического состояния организма и, в какой-то степени, служит прогностическим критерием нарушения обменных процессов. Показано, что содержание молекул средней массы (МСМ) в крови повышается при различных патологических состояниях, причем наблюдается варьирование уровня данного показателя.

При рассмотрении механизмов влияния молекул средней массы на организм, как правило, учитывается лишь их роль в развитии интоксикации организма, а также способность соединяться и блокировать с рецепторами любой клетки, отрицательно влияя на ее метаболизм и функции. Однако, не следует исключать и возможное участие молекул средней массы в биорегуляторных механизмах, поскольку пул данных соединений довольно разнообразен и широк по химическому составу, поэтому возникает вопрос о возможности расширения концепции о роли молекул средней массы в организме.

Целью данной работы явился анализ литературных данных, что позволит комплексно оценить влияние молекул средней массы на функциональные системы организма и определить характер их воздействия на метаболические сдвиги.

Биологическое действие молекул средней массы

Существенная особенность МСМ заключается в их отчетливо выраженной высокой биологической активности. Накопление МСМ является не только маркером эндоинтоксикации, в дальнейшем они усугубляют течение патологического процесса, приобретая роль вторичных токсинов, оказывая влияние на жизнедеятельность всех систем и органов. Показатель уровня МСМ считают основным биохимическим маркером, отражающим уровень патологического белкового метаболизма.

МСМ – класс соединений с молекулярной массой до 5000Д. МСМ подразделяются на две большие группы – вещества средней молекулярной массы (ВНСММ) и олигопептиды (ОП). ВНСММ или катаболический пул МСМ представляют собой небелковые производные различной природы: мочевины, креатинина, мочевая кислота, глюкоза, молочные и др. органические кислоты, аминокислоты, жирные кислоты, холестерин, фосфолипиды, продукты свободнорадикального окисления, промежуточного метаболизма, нуклеопротеидного обмена и др., накапливающиеся в организме в превышающие нормальные концентрации. Основная часть МСМ – олигопептиды, представлена веществами пептидной природы, выполняющими различные функции, в том числе и регуляторные [1].

Химический состав МСМ весьма неоднороден и объединяет гетерогенную группу веществ. Он включает пептиды, гликопептиды, нуклеопептиды, эндорфины, аминокислоты, полиамины, многоатомные спирты, некоторые гуморальные регуляторы – инсулин, глюкагон, адренокортикотропный гормон, вазопрессин, окситоцин, ангиотензин, кальцитонин, липофусцин (внутриклеточные комплексы липидов и белков), атерогенно окисленные липопротеины, некоторые витамины, нуклеотиды, олигосахариды, производные глюкуроновых кислот и другие.

К настоящему времени достаточно подробно изучено биологическое действие МСМ. Многие из них обладают нейротоксической активностью, угнетают процессы биосинтеза белка, способны подавлять активность ряда ферментов, разобщают процессы окисления и фосфорилирования, нарушают механизмы регуляции синтеза адениловых нуклеотидов, изменяют транспорт ионов через мембраны, эритроцитоз, фагоцитоз, микроциркуляцию, лимфодинамику, вызывают состояние вторичной иммунодепрессии. Известно, что МСМ способны соединяться и блокировать рецепторы любой клетки, неадекватно влияя на её метаболизм и функции. Показана возможность влияния МСМ на тонус гладкомышечных клеток, на трансвазкулярный транспорт. Эти вещества могут взаимодействовать с компонентами систем гемостаза. Считается, что МСМ могут проникать через плацентарный барьер, оказывая непосредственное токсическое влияние на плод, вызывая полиорганное нарушение разного характера. Токсическое влияние могут оказывать накапливающиеся в нефизиологических концентрациях промежуточные и конечные продукты нормального и нарушенного обмена.

Изменение уровня молекул средней массы при патологиях

В результате многочисленных исследований было установлено, что повышение уровня МСМ в крови наблюдается при различных патологических состояниях различной этиологии и степени тяжести: при шоковых состояниях, сепсисе, злокачественных новообразованиях, ожоговой болезни, травмах, остром панкреатите и панкреонекрозе, диабете и при диабетических поражениях сосудов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ишемии органов и тканей, менингите, ряде хирургических заболеваний (перитоните, панкреатите), заболеваниях сердечно-сосудистой и респираторной систем, у больных с разными формами инсульта, нарушении процессов свертываемости крови, при развитии аритмии, поражениях суставов, ревматоидном артрите, вибрационной болезни, ожогах и др.

Накопление в крови недоокисленных продуктов метаболизма, патогенов отмечается при инфекционных заболеваниях, при этом нарушается целостность клеток хозяина, в кровь выходят функционально «закрытые» антигены и в организме начинается выработка против них аутоантител, которые являются факторами формирования эндогенных патогенов, аутоиммунных комплексов [2].

Повышение уровня МСМ в крови обусловлено нарушением их элиминации из организма, усилением образования в тканях, либо сочетанием обоих механизмов.

При изучении качественного состава и свойств общего пула МСМ в крови больных, в частности дерматозами было определено наличие таких низкомолекулярных соединений, как мочевины, мочевая кислота, фосфо- и нейтральные липиды, содержание которых достоверно отличалось от контрольной группы [3].

МСМ были обнаружены и в составе патологически измененного эпидермиса у больных дерматозами. Это, прежде всего, эпидермальные чешуйки при псориазе, пузырьная жидкость при эритродермиях и пузырьных дерматозах. В составе катаболического пула преобладали продукты нуклеопротеидного обмена, что закономерно объясняется активным разрушением эпителиальных клеток при дерматозах.

Таким образом, в крови и патологическом эпидермисе больных дерматозами обнаружены МСМ, которые могут обуславливать развитие эндотоксемии.

Как правило, исследование МСМ у больных в динамике показывает, что в ходе лечения уровень данных соединений постепенно снижается, что сопровождается клиническим улучшением состояния больного. При неэффективности консервативной терапии, развитии осложнений отмечается рост МСМ. Однако, при хирургическом лечении на следующие сутки после операции отмечается некоторое повышение МСМ по сравнению с исходным уровнем.

Показано однонаправленное повышение содержания МСМ в плазме с максимумом в период разгара болезни при гриппе, вирусных гепатитах, дизентерии, ангинах.

Образование эндотоксинов различной биологической активности зафиксировано при снижении двигательной активности, которое приводит к застойным явлениям в капиллярах, гипоксии и нарушению процессов аэробного окисления; при нарушении эвакуаторной функции кишечника, а также хронических воспалительных процессах в почках.

Накопление молекул средней массы в крови отражают патологические сдвиги гомеостаза, возникающие при поражении почек даже при сохранении азотовыделительной функции и не определяющиеся общепринятыми тестами. Повышение значения характеризует состояние эндогенной интоксикации и острой почечной недостаточности [4].

При заболеваниях происходит увеличение МСМ: определенная часть молекул средней массы является продуктом катаболизма белков находящихся в крови, но не следует исключать того момента, что МСМ могут синтезироваться чтобы привести гомеостаз в нормальное состояние.

Молекулы средней массы как биорегуляторы и объект регуляции

Большое значение придается роли различного рода пептидам в организме человека, играющим ключевую роль во взаимодействии с соединениями эндогенного и экзогенного характера. Так, например, для инактивации ряда лекарств требуется конъюгация с глутатионом (трипептидом). Соответственно, потенцирование эффектов лекарств могут наблюдаться при конкурировании за одни и те же эндогенные субстраты – пептиды, эффективно снижая их уровень [5].

Интересным примером для рассмотрения непосредственно роли пептидов в организме, являются гормоны сердца. В последние годы установлено, что сердце является эндокринной железой: вначале из предсердия был выделен предсердный натрийуретический гормон, а в настоящее время установлено, что в миоцитах существует предсердная натрийуретическая система, состоящая из прогормона, включающего 126 аминокислотных остатков, и принимающая участие в снижении артериального давления и обладающая натрийуретическим, диуретическим, калийуретическим свойствами. Из прогормона образуются: пропредсердный натрийуретический гормон (1–30); длительно действующий натриевый стимулятор (31–67); сосудистый дилататор (79–98); калийуретический стимулятор (99–126 аминокислотных остатков). Перечисленные пептиды высвобождаются в циркулирующее русло крови в виде N-терминального пептида, состоящего из 98 аминокислот, и C-терминального пептида, состоящего из 28 аминокислот, т.е. собственно предсердного натрийуретического гормона. Оба пептида высвобождаются одновременно в ответ на центральную гиперволемию и повышенную частоту сердечных сокращений (свыше 125 ударов в минуту), которая может наблюдаться при интенсивных физических нагрузках и стрессовом воздействии. N-терминальный пептид (1–98) под влиянием протеаз расщепляется на пептиды, состоящие из 1–30, 31–67, 79–98 аминокислотных остатков, которые и оказывают биологическое действие. Значение C-пептида, отщепляющегося от проинсулина в организме до конца не изучено. В ряде экспериментальных исследований показано, что малые дозы биосинтетического C-пептида при его инфузии могут улучшить микроциркуляцию в мышцах, функцию почек, но механизм этого пока не известен. Полагают, тем не менее, что небольшое содержание проинсулина и C-пептида в сочетании с инсулином является более физиологичным, чем один инсулин. Роль C-пептида в организме также остается недостаточно ясной [6, 7].

Перечислены только единичные пептиды, наличие которых идентифицировано в организме и с определенной долей вероятности установлено их функциональное значение. Однако, вполне очевидно, что этот список можно значительно расширить с учетом белков-пептидов, регуляция и появление которых опосредуется различными мессенджерными каскадами.

В медицинской практике нашли широкое применение препараты, стимулирующие метаболические процессы, в частности «Солкосерил», относящийся к биогенным стимуляторам [8]. Данный препарат представляет собой экстракт крови молочных телят и освобожден от белка, не обладает антигенными свойствами. В своем составе содержит пурины, дезоксирибонуклеотиды, amino-,

кето- и оксикислоты и другие биологически активные вещества, к сожалению, большая часть которых неидентифицирована и по молекулярной массе соответствуют соединениям, которые могли бы войти в пул МСМ. Неоспоримым является тот факт, что «Солкосерил» эффективен для улучшения обменных процессов и ускорения регенерации тканей при трофических язвах голени, гангрене, пролежнях, ожогах, радиационных язвах, при пересадке кожи. Имеются данные об эффективности «Солкосерила» (снятие боли, ускорение заживления язвы) в комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Конечно же, не исключается токсическая роль МСМ в организме. Такое развитие сценария возможно при изменениях метаболических процессов в организме, особенно патологического характера, когда уровень МСМ становится критическим для организма. Аналогичный механизм наблюдается при нарушении метаболизации гормонов при снижении их связывания и транспорта белками в русле крови, являющихся для гормонов являющихся еще и депо.

Общеизвестно, что любой адаптивный процесс протекает на фоне образования активных форм кислорода и усиления свободнорадикального окисления биосубстратов [9-11].

Результаты исследования уровня молекул средней массы в сыворотке крови типичных представителей двух классов *Amphibia* и *Mammalia* показали, что в крови у *Rana ridibunda* в исходном состоянии содержание данных соединений достоверно ниже, чем у *Sus scrofa*. Следует отметить и тот факт, что соотношение данного показателя после инициации окислительных процессов имеет приблизительно тот же характер: так, содержание молекул средней массы у *Rana ridibunda* и после воздействия окислительного стресса ниже по сравнению с *Sus scrofa* [12].

Вероятно, изначально значительные расхождения уровня изученного показателя у представителей *Amphibia* и *Mammalia* связаны с тем, что при переходе к более высокому уровню организации усиливается и роль молекул средней массы в регуляции метаболических процессов, а также проявлении их антиоксидантной активности [13,14].

Можно предположить, что такой рода изменения изученных показателей связаны с тем, что, приобретая высокую специализацию, организм с высшим уровнем организации утрачивает свойства широкой приспособляемости с последующим уменьшением устойчивости к изменению определенного фонового режима.

Возможно, выявленные изменения имеют существенное значение при переходе на другой уровень организации с высоким уровнем метаболизма, так как при повышении количества компонентов системы регуляции, в частности молекул средней массы увеличивается и потенциал коррекции метаболических изменений, происходящих в организме при различных видах воздействия, в том числе и стрессового характера [15].

Полученные в ходе проведения исследования влияния гиперинсулинемии на организм результаты свидетельствуют о том, что в состоянии выраженной гиперинсулинемии в сыворотке крови лабораторных крыс наблюдается достоверное повышение уровня регистрируемых молекул средней массы по сравнению с показателем интактной группы. Следует отметить, что двукратное последовательное

введение лабораторных крыс в состояние выраженной гиперинсулинемии с последующим ее купированием не оказывало достоверного влияния на уровень молекул средней массы в сыворотке крови относительно данного показателя животных экспериментальной группы с однократным воздействием инсулинового шока и выведением из него.

Одной из стратегий механизма регуляции является «включение» определенных функций в случае возникновения необходимости в них; при таком подходе возникает необходимость в системах детекции сигналов и регуляции метаболизма, обеспечивающих максимально быстрое «включение» соответствующих метаболических путей в ответ на изменение. Если такие системы были бы слишком сложными, то необходимо бы расходовать много ресурсов на поддержание соответствующего генетического аппарата, экспрессию необходимых регуляторных белков и т.д. Поскольку основную функциональную нагрузку при изменении метаболизма несут протеины непосредственно или опосредованно, то, возможно, что проявление повышения уровня молекул средней массы, основной пул которых составляют соединения пептидной природы является одним из звеньев общих биохимических механизмов сигнальной системы регуляции жизнедеятельности в ответ на различного рода воздействия факторов как внутреннего так и внешнего происхождения [16, 17].

ВЫВОДЫ

1. Проведя анализ данных литературы, выявлено, что молекулы средней массы – это гетерогенная группа соединений с разнообразной структурой, уровень которых отражает выраженную активность метаболических процессов.
2. Оценка литературного материала свидетельствует о том, что молекулы средней массы обладают высокой биологической активностью и их количество в крови возрастает при различных патологических состояниях разной степени тяжести и стрессовом воздействии.
3. Суммируя данные литературы, можно прийти к заключению о том, что при вирусных и бактериальных инфекциях наблюдается однонаправленное повышение содержание молекул средней массы в плазме с максимумом в период разгара болезни.
4. Показано, что в ходе лечения уровень молекул средней массы постепенно снижается, что сопровождается клиническим улучшением состояния больного. При замедленной регрессии или отсутствии благоприятной динамики, развитии осложнений отмечается рост молекул средней массы, что может служить прогностическим критерием оценки состояния больного при реконвалесценции.

Список литературы

1. Дорохин К.М. Патологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации / К.М. Дорохин, В.В. Спас // Анестезиол. и реаниматол. – 1994. – № 1. – С. 60.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учеб. пособие. / Дранник Г.Н. – Одесса: АстроПринт. – 1999. – 604 с.

3. Химкина Л.Н. Значение эндогенной интоксикации при хронических дерматозах. Методы коррекции / Л.Н. Химкина, Н.А. Добротина, Т.В. Копытова // Вестн. Дерматологии и венерологии. – 2001. – № 5. – С. 40-43.
4. Громышевская Л.Л. Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме / Л.Л. Громышевская // Лаб. диагностика. – 1997. – № 1. – С. 11-16.
5. Бертрам Г. Катцунг Базисная и клиническая фармакология / Бертрам Г. Катцунг. – Т.1. – С. 74 –75.
6. Docherty K. Molecular and Cellular Biology of beta-cell in Diabetes Mellitus, fifth edition / K. Docherty and D.F. Steiner – 1997. – P. 29–47.
7. Cook D.L. B-cell function and insulin secretion. In Diabetes Mellitus, fifth edition / D.L. Cook and G.J. Taborsky – 1997. – P.49–73.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей / М.Д. Машковский – Москва: Медицина, 1998. – Т. 2. – С. 158–159.
9. Соколовский В.В. Тиоловые антиоксиданты в молекулярных механизмах неспецифической реакции организма на экстремальное воздействие / В.В. Соколовский // Вопр. мед. химии. – 1988. – № 34 (6). – С. 2–11.
10. Тиоловые соединения и ацетилхолинэстераза эритроцитов при экспериментальном иммобилизационном стрессе / В.В. Соколовский, Л.Л. Гончарова, Л.А. Покровская [и др.] // Междунар. мед. обзоры. – 1993. – № 3. – С. 194–196.
11. Соколовский В.В. Антиоксидантная система / В.В. Соколовский, В.Г. Макаров, В.М. Тимофеева // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 1988. – Т. 24, Вып. 5. – С. 771–774.
12. Никольская В.А. Влияние окислительного стресса in vitro на биохимические показатели эритроцитов и сыворотки крови представителей класса птиц и класса млекопитающих / В.А. Никольская, И.В. Черетаев // Ученые записки ТНУ, серия «Биология. Химия». – 2008. – Т.21 (60), №2 – С. 92–96.
13. Абакумова Ю.В. Свободнорадикальное окисление при атеросклерозе как патогенный фактор / Ю.В. Абакумова, Н.А. Ардаматский // Медико-биологический вестник им. Я.Д. Витебского. – 1996. – Т. 21, Вып. 2. – С. 15–21.
14. Липатова В.И. Опыт использования показателей средних молекул для диагностики нефрологических заболеваний у детей / В.И. Липатова // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138-140.
15. Калув А.В. Выполняют ли регуляторную роль в клетке взаимодействия АФК с ДНК? / А.В. Калув // Український біохімічний журнал. – 1999. – Т. 71, Вып. 2. – С. 104–108.
16. Осипович В.К. Сравнительная оценка экспресс-методов определения средних молекул / В.К. Осипович, З.А. Туликова, И.М. Маркелов // Лаб. дело. – 1987. – Вып. 3. – С. 221–224.
17. Балаболкин М.И. Эндокринология. Издание второе переработанное и дополненное / М.И. Балаболкин. – М.: Universum publishing, 1998. – С. 115–127.

Нікольська В.О. Біохімічний аспект розгляду ролі молекул середньої маси в організм / В.О. Нікольська, Ю.Д. Данильченко, З.Н. Меметова // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013. – Т. 26 (65), № 1. – С. 139-145.

В даній роботі проведено узагальнення та зіставлення літературних даних з результатами власних досліджень при комплексній оцінці ролі молекул середньої маси, що значно розширює можливості поглибленого розуміння процесів, які протікають в цілому організмі при різного роду метаболічних змінах.

Ключові слова: молекули середньої маси, патологія, гіперінсулінемія.

Nikolskaya V. Biochemical aspects of the consideration of the role of high molecular mass in the body / V. Nikolskaya, U. Danilchenko, Z. Memetova // Scientific Notes of Taurida V.I. Vernadsky National University. – Series: Biology, chemistry. – 2013. – Vol. 26 (65), No. 1. – P. 139-145.

This article was a synthesis and comparison of published data with the results of their own research with a comprehensive assessment of the role of the average weight molecules, which significantly enhances the in-depth understanding of the processes in the organism at various metabolic changes.

Keywords: average weight molecules, pathology, hyperinsulinemia.

Поступила в редакцию 22.02.2013 г.