

С. В. Тришина

ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯТОРОВ РЕПАРАЦИИ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ КАЛЬЦИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ*Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского*

В настоящее время одним из перспективных направлений поиска эффективной терапевтической тактики при бронхиальной астме (БА) является изучение способов оптимизации процесса репаративной регенерации бронхиальной ткани [6, 10]. Работ, посвященных этому вопросу, — немного, что объясняется отсутствием четко сформулированных методологических подходов, трудностью их реализации, а также относительной новизной концептуального подхода. Большинство лечебных манипуляций, как регламентированных, так и нетрадиционных, в той или иной степени влияют на характер восстановительных реакций. Вместе с тем, применение в комплексе лечения репаративных на этапе реабилитации описано в единичных исследованиях [11]. Их эффективность определяется способностью к активации АТФ-азного синтеза, пентозного шунта, гликолиза, цикла Кребса, синтеза РНК, ДНК, аминокислот, сахаров, липидов. Кроме того, репарантами модулируются реакции, зависящие от катаболизма пиримидинов Ацетил-КоА, Сукцинил-КоА, β -аланина, аминобутирата, аммиака [1]. Таким образом, метаболическая коррекция достигается в значительной мере за счет сбалансированности энергетического обеспечения. Известно, что в процессе аллергического воспаления при БА под действием активированных фосфолипаз повреждаются плазматические мембраны клеток, и резко возрастает их проницаемость для кальция [13]. Этот биологически активный двухвалентный катион поступает сначала в клетку, а затем в митохондрии, куда попадает благодаря транспортному белку (типа кальмодулина), локализованному на внутренней поверхности митохондриальных мембран. Энергия, используемая переносчиком, необходима для инициации синтеза АТФ. Дефицит энергии приводит к деградации клетки. Все вышеизложенное обусловило интерес к изучению влияния репаративных на уровень кальция в биологических жидкостях у детей в фазе ремиссии БА, что и явилось целью нашего исследования.

Под наблюдением в динамике санаторного лечения состояло 65 детей в возрасте 7–14 лет, страдающих персистирующей формой БА среднетяжелого течения в фазе ремиссии. Больные дети были распределены в 3 группы. Одну из них — контрольную, составили 22 ребенка с персистирующей формой БА, получавших стандартный комплекс реабилитационной терапии (массаж, физиопроцедуры, ингаляции, ЛФК). Из 43 больных детей, которым назначались стимуляторы репарации, были сформированы две опытные группы. Дети группы № 1 получали, помимо упомянутого выше комплекса санаторного лечения, коэнзим Q10 в суточной дозировке 60 мг на протяжении 18 дней. Группу № 2 составили больные дети, в комплекс лечения которым был дополнительно включен оротат калия из расчета 10 мг/кг в сутки курсом 18 дней. Для идентификации нормальных величин было обследовано 20 практически здоровых детей, т. е. сформирована вторая контрольная группа. Предметом изучения были

сыворотка крови, слюна, взятая утром после соответствующей санитарно-гигиенической обработки полости рта, и суточная моча. Уровень общего кальция в указанных биологических средах изучали при помощи тест-наборов "Реагент" (г. Днепропетровск). Исследование проводили дважды — при поступлении и при выписке из санатория. Обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Анализ результатов показывает, что персистирующее течение БА у детей до начала лечения характеризуется нормальным уровнем кальция в крови — $3,26 \pm 0,08$ ммоль/л ($p > 0,05$). Выявленный при первичном обследовании показатель концентрации кальция в слюне, равный $1,41 \pm 0,03$ ммоль/л на $0,21$ ммоль/л, превосходит величину показателя группы здоровых детей и это различие достигает пределов достоверности ($p < 0,01$). Содержание исследуемого двухвалентного катиона в суточной моче в этой группе больных детей несколько выше нормы и составляет $5,42 \pm 0,10$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Исследование, проведенное по окончании санаторного лечения, показывает, что содержание кальция в сыворотке крови практически не изменяется относительно исходного уровня ($3,34 \pm 0,09$ ммоль/л при $p > 0,05$). Что же касается слюны и мочи, то зарегистрировано увеличение концентрации кальция в этих средах у больных детей контрольной группы. Выявленные показатели составляют соответственно $1,68 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,01$) и $6,73 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,01$). Изучение опытных групп показывает, что у детей с персистирующей формой БА перед назначением коэнзима Q10 и оротата калия параллельно основному реабилитационному комплексу, показатели содержания кальция в исследуемых биологических средах в целом идентичны величинам контрольной группы, представленной больными детьми. Так, концентрация сывороточного кальция в 1-ой и 2-ой основных группах составляет соответственно $3,14 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,1$) и $3,08 \pm 0,09$ ммоль/л ($p > 0,05$). Содержание этого двухвалентного катиона в слюне по абсолютным величинам превышает норму, но это различие не достигает степени достоверности. Концентрация кальция в моче у детей, получавших коэнзим Q10, при первичном обследовании составляет $4,96 \pm 0,09$ ммоль/л, что на $1,28$ ммоль/л больше нормы ($p < 0,05$). При сравнении же с показателем контрольной группы статистически достоверных различий выявить не удается ($p > 0,5$). Аналогичные характеристики показателя концентрации кальция в моче зарегистрированы до начала лечения и в группе больных детей перед назначением им в лечебный комплекс оротата калия, что отражено в таблице.

Позитивной динамики уровня сывороточного кальция не наблюдается при повторном обследовании ни в одной из опытных групп. Происходящие изменения величин показателей не более чем математический феномен, не имеющий биологического значения, поскольку все происходит в пределах физиологического диапазона,

который составляет для кальция 2–4 ммоль/л. Содержание кальция в слюне и моче у больных детей на фоне лечения коэнзимом Q10 осталось прежним. Выявленные при заключительном обследовании показатели составляют соответственно $1,23 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,1$) и $5,80 \pm 0,11$ ммоль/л. Однако необходимо отметить, что уровень кальция в моче остается выше нормы ($p < 0,05$). Более лабильны показатели кальция в слюне и суточной моче у детей с БА, принимавших оротат калия. По сравнению с первоначальными цифрами уровень кальция возрос в слюне на $0,21$ ммоль/л ($p < 0,05$), а в моче на $2,14$ ммоль/л ($p < 0,001$). При этом необходимо отметить, что полученный показатель не только больше нормального, но и превышает показатель больных в контрольной группе и I-ой основной группе детей, принимавших коэнзим Q10.

Для адекватной оценки описанных выше результатов исследования необходимо учитывать патофизиологические особенности, имеющие место при БА. Речь идет о том, что в условиях гипоксии в ряде случаев возрастает активность ферментов, участвующих в энергетическом обмене (например, АТФ-азы и др.). Следствием этого является превалирование процессов гидролиза над процессами синтеза макроэргов — АТФ, креатинфосфата на фоне нарастания уровня неорганического фосфата [8, 10]. Восстановление же нарушенного метаболизма отмечается отнюдь не у всех детей, что отрицательно сказывается на процессах саногенеза и репарации. В частности, это связано с тем, что модуляция репаративного процесса осуществляется не только путем искусственного изменения содержания естественных стимуляторов и кейлонов клеточного деления, но и перераспределением внутриклеточных потоков энергии, которое, в свою очередь, зависит от регуляторов интенсивности пластических процессов и митотической активности клеток [3]. Важное место кальция в этом раскладе обусловлено тем, что в биологических реакциях зачастую на первый план выходит скорость утилизации свободной энергии относительно ее продукции. В этом случае более лабильный и менее энергоемкий ионный транспорт, сопряженный с функцией клеточной мембраны, будет приоритетным по сравнению с более энергоемким и инертным процессом биосинтеза белка. При этом упорядоченность направленности всех уровней рабочих процессов обеспечивается на энергетической основе за счет общей зависимости связывания и либерализации кальция из внутриклеточных компартментов и его концентрации в цитозоле. Поэтому и ритм пластических процессов зависит от кинетических характеристик энергозависимой аккумуляции кальция в эндоплазматическом ретикулеуме, преимущест-

венно за счет перераспределения его из митохондрий, пропорции депонированного и цитозольного кальция, а также связанного с топомимией кальциевого сдвига соотношений цГМФ/цАМФ [14]. Вышеуказанный механизм объясняет и выбор нами препаратов для коррекции репаративного процесса в бронхах у детей, больных БА. Так, коэнзим Q10, обладая способностью влиять на обмен АТФ в митохондриях и являясь антирадикальным ингибитором фенольного типа, теоретически мог оказаться эффективным. Но апробация у больных БА, согласно нашим данным, не позволяет говорить о целесообразности его применения при этом виде бронхолегочной патологии. В первую очередь, это связано с полным отсутствием позитивных клинических изменений в процессе санаторного лечения по сравнению с больными детьми из контрольной группы. Более того, у 4 из 17 (23,5 %) больных БА наблюдалось ухудшение течения заболевания, повлекшее за собой отмену препарата у двух детей (11,7 %). Теоретически подобные реакции нетипичны для коэнзима Q10. Возникновение дефектов в липидном бислое мембран и повреждение кальций-транспортующих систем лежат в основе побочных эффектов синтетических антиоксидантов фенольной природы [5]. Ригидны и показатели уровня кальция в биологических средах, поскольку по своей величине не отличаются от таковых в группе больных, не лечившихся коэнзимом Q10, что в целом свидетельствует об отсутствии эффекта. Причины же гиперкальциурии, регистрируемой у детей с персистирующей формой БА в процессе санаторного лечения, по-видимому, неоднозначны и сложны. В данном случае можно предполагать влияние кальцийурических гормонов на органном (почечном) уровне, активизацию высвобождения кальция из внутриклеточного депо вследствие высокого градиента внутриклеточного и цитозольного кальция и повышение уровня фосфата, о чем говорилось выше [12].

Более продуктивным оказалось применение оротата калия — репаранта, который является одним из самых близких прекурсоров важных пиримидиновых соединений, входящих в состав нуклеиновых кислот. Эффективность оротата калия была выявлена ранее нами в условиях экспериментального моделирования БА [2]. Клиническое использование оротата калия показало его хорошую переносимость, т.к. побочных реакций и ухудшения течения не было ни у одного больного ребенка. У детей, принимавших оротат, быстрее, по сравнению с контрольной группой, устранялась эозинофилия крови, минимизировались симптомы метеопатических реакций, в большей степени улучшались показатели функции внешнего дыха-

Таблиця

Уровень кальция в биологических средах у детей, больных БА, в процессе санаторного лечения

Биологические среды	Норма ммоль/л (n=20)	Больные персистирующей БА (средней степени тяжести)					
		До лечения			При выписке		
		Контрольная группа (n=22)	Основная группа № 1 (n=19)	Основная группа № 2 (n=24)	Контрольная группа (n=20)	Основная группа № 1 (n=17)	Основная группа № 2 (n=21)
Кровь	$2,51 \pm 0,06$	$3,26 \pm 0,08$	$3,14 \pm 0,07^*$	$3,08 \pm 0,09^*$	$3,34 \pm 0,09^*$	$1,93 \pm 0,07$	$3,15 \pm 0,08^*$
Слюна	$1,20 \pm 0,05$	$1,41 \pm 0,03$	$1,33 \pm 0,04$	$1,3 \pm 0,05$	$1,6 \pm 0,04^{*1}$	$1,0 \pm 0,06^*$	$1,59 \pm 0,05^{*1}$
Моча	$3,68 \pm 0,07$	$5,42 \pm 0,10^*$	$4,96 \pm 0,09^*$	$5,14 \pm 0,09^*$	$6,73 \pm 0,08^{*1}$	$5,80 \pm 0,11^*$	$7,28 \pm 0,9^{*1,2}$

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с нормой

¹ — достоверность различий между опытными группами

² — достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

ния. И именно у этой группы обследуемых детей уровень кальцийурии был наиболее высоким не только по сравнению с нормой, но и контрольной группой, представленной больными детьми. Выявленные изменения, вероятно, связаны с тем, что пиримидиновые нуклеотиды участвуют в регуляции накопления — высвобождения кальция в митохондриях [15]. При этом высвобождение кальция из митохондрий сопровождается окислением НАДРН, но не НАДН. Необходимо отметить и тот факт, что в процессе поглощения кислорода в условиях повышенной ионной проницаемости мембраны параллельно окислению сукцината резко уменьшается и пул пиримидиновых нуклеотидов [9]. Кроме того, ранее в единичных работах указывалось на способность пуриновых производных, которые так же, как и пиримидиновые, стимулируют метаболизм нуклеотидов, корректировать адекватный уровень кальция в клеточных депо и межклеточной жидкости [4].

Выводы

1. Для персистирующего течения БА в условиях санатория типичным является повышение уровня кальция в слюне и моче.

2. Применение коэнзима Q10 для лечения детей, страдающих персистирующей формой БА, на этапе реабилитации неэффективно.

3. Использование стимулятора репарации оротата калия в комплексе санаторного лечения детей больных БА приводит к повышению элиминации кальция мочой и слюной, что сопровождается отчетливой позитивной динамикой клинических и функциональных показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Билич Г. Л., Колла В. Э. Современные проблемы фармакологической регуляции регенерации // Современные проблемы регенерации / Под. ред. Билича Г. Л. и Коллы В. Э. — Йошкар-Ола, 1980. — С. 3–28.
2. Влияние нифедипина и оротата калия на характер патоморфологических изменений при бронхиальной астме в эксперименте / Филоненко Т. Г., Тришина С. В., Каладзе Н. Н. и др. // Материалы III съезда фтизиатров и пульмонологов Украины / Укр. пульмон. журнал. — 2003. — № 2. — С. 318.
3. Зауускин С. Л. Перераспределение внутриклеточных потоков энергии как санкционирующий фактор регенерации // Современные проблемы регенерации / Под. ред. Билича Г. Л. и Коллы В. Э. — Йошкар-Ола, 1980. — С. 191–195.
4. Зелди И. П., Смирнов А. В. Влияние рибоксина на распределение Са между клетками в легком крыс при действии металлической пыли // Современные проблемы регенерации / Под. ред. Билича Г. Л. и Коллы В. Э. — Йошкар-Ола, 1983 — С. 143–149.
5. Индуцируемые антиоксидантами утечки кальция в биологических мембранах Муранов К. О., Булдыперова Н. В., Ковалева Е. С. и др. // Бюлл. экперим. биологии и медицины. — 1987. — № 9. — С. 296.
6. Ласица О. И. Бронхиальная астма у детей — К., 2002. — 240 с.
7. Мирсаева Г. Х. Коэнзим Q10 в комплексной терапии больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Нефрология. — 1999. — Т. 3, № 2. — С. 67–72.
8. Некоторые вопросы энергетического обмена у детей раннего возраста / Апаненко А. А., Лебединская Т. А., Сарычева С. Я. и др. // Педиатрия. — 1972. — № 9. — С. 10–14.
9. Петренко А. Ю., Белоус А. М., Желунов Г. В. Высвобождение Са из митохондрий печени крыс, подвергнутых глубокому за-

мораживанию // Укр. биохим. журн. — 1984. — Т. 56, № 4. — С. 447–551.

10. Придатко В. Д., Царюк Н. Б. Особенности энергетической системы крови при острых респираторных заболеваниях и пневмонии у детей до 1 года // Педиатрия. — 1972. — № 9. — С. 14–17.
11. Чучалин А. Г. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы // Атмосфера. — 2001. — № 1. — С. 2–7.
12. Bernardi P., Pietrobon D. On the nature of Pi — induced, Mg- prevented Ca — release in rat liver mitochondria // FEBS Lett — 1982. — Vol. 139, № 1 — P. 9–12.
13. Middleton E. Antiasthmatic drug therapy and calcium ions. Review of pathogenesis and role of calcium // J. Pharm Sci. — 1980. — Vol. 69. — P. 243–251.
14. Rasmussen H. Cell communication calcium ion and cyclic adenosin monophosphat // Science. — 1970. — 170. — P. 404–412.
15. Rossi C. S., Lehninger A. L. Stoichiometry of respiratory stimulation, accumulation of Ca and phosphate and oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria // J. Biol. Chem. — 1964. — Vol. 239, № 11. — P. 3971–3980.

ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯТОРОВ РЕПАРАЦИИ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ КАЛЬЦИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

С. В. Тришина

Резюме

Изучена динамика содержания кальция в биологических жидкостях (кровь, слюна, моча) в процессе санаторного лечения детей, болеющих бронхиальной астмой (БА). Обследовано 65 детей в возрасте 7–14 лет с персистирующей формой БА. Основную группу составили 43 больных ребенка, в комплекс лечения которых был включен либо коэнзим Q10, либо оротат калия. Для идентификации динамики показателей были использованы 2 контрольные группы — больные дети, которым назначался стандартный комплекс санаторной терапии и группа здоровых детей. Выявлено, что в процессе санаторного лечения при персистирующей БА повышается уровень кальция в слюне и моче. В большей степени вышеуказанные изменения отмечаются при использовании в терапевтическом комплексе оротата калия, применение которого сопровождается отчетливым улучшением клинических и функциональных показателей. Лечение же коэнзимом Q10 детей, больных персистирующей БА, оказалось малоэффективным.

THE INFLUENCE OF REPARATION STIMULATING AGENTS ON CALCIUM IONS CONCENTRATION IN BIOLOGICAL MEDIUMS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

S. V. Trishina

Summary

The content of calcium in the biological liquids (blood, saliva, urine) during the course of sanatorium treatment in children with bronchial asthma was studied. We examined 65 children 7–14 years of age with the persistent asthma. The main group consisted of 43 children, in whom in addition to complex treatment either coenzyme Q10 or potassium orotates were administered. For identification of the dynamics of indices we used 2 control groups: asthmatic children on standard therapy and healthy children. It was revealed that in the process of sanatorium treatment in children with persistent asthma the level of calcium in saliva and urine was increased. These changes were more pronounced in children, treated with potassium orotates: better clinical and functional indices were registered in patients of this group. The treatment with coenzyme Q10 proved to be less effective.