

Деякі дані про динаміку протеолітичної і трипсинінгібіруючої активності сироватки крові у хворих на шизофренію

А. В. Олійник

Кафедра психіатрії Київського інституту удосконалення лікарів

Дослідженнями В. Бускаїно, Р. Гьесінга, М. А. Чалісова, М. Я. Серейського, В. П. Протопопова та ін. встановлено, що порушення азотистого обміну є при шизофренії найбільш постійною і важливою ланкою спостережуваних соматичних розладів. В. П. Протопопов [1] висловив припущення, що аутоінтоксикація і зниження окисних процесів є взаємно зв'язаними явищами, і що в результаті інтоксикації блокуються окисні ферменти, а зниження окисних процесів веде до посилення інтоксикації.

Стан активності окисних і протеолітичних ферментів при згаданих порушеннях ще не вивчений з необхідною повнотою. В зв'язку з цим становить значний інтерес вивчення активності ферментів, насамперед протеолітичних (трипаз), а також їх інгібіторів.

Відомо, що сироватка крові містить у невеликій кількості ряд протеаз, здатних розщеплювати казеїн при різних величинах рН (від 1,9 до 8,0). Сироватка людини дає оптимальні показники перетравлювання казеїну, характерні для трипсину, пепсину й інших протеїназ [2]. Більшість авторів [2, 3, 4] вважає, що протеази сироватки, які розщеплюють казеїн, тканинного походження. В. Гренер [5], не заперечуючи тканинного походження ферментів крові, вказує на роль печінки в походженні протеїназ. О. І. Сокольников [6] припускає можливість резорбції трипаз з кишкового тракту.

В останні роки досліджено новий протеолітичний фермент крові — плазмін, який дає явища фібринолізу, тобто вторинне і необоротне розчинення зсілого фібрину крові [7, 8]. В циркулюючій крові плазмін міститься в неактивному стані у вигляді проферменту — плазміногену. У фізіологічних і патологічних умовах перетворення плазміногену в активний фермент — плазмін відбувається під впливом активаторів (кіназ). Плазмін розщеплює не всі білки. Крім фібриногену і фібрину він розщеплює казеїн, желатин і цинк-інсулін. Плазмін максимально активний при рН 7,4. Сироватка крові здатна гальмувати активність плазміну.

В літературі ми знайшли тільки дві праці, в яких є дані про протеолітичну активність крові у хворих на шизофренію [9, 10]. Л. Ф. Крижанівська [9] досліджувала протеолітичну активність сироватки крові в кислому і лужному середовищі (при рН 3,8 і 7,09) і встановила різке підвищення протеолітичної активності в лужному середовищі. За даними автора, лужний протеоліз у хворих на шизофренію майже втриє перевищував кислий, між тим як у нормі спостерігається протилежне співвідношення. Б. І. Короткевич [10], яка користувалась тією самою методикою, підтвержує дані Л. Ф. Крижанівської, але зазначає, що протео-

літична активність сироватки крові в слаболужному середовищі вища у хронічних хворих, ніж у осіб, що недавно захворіли.

Майже всі дослідники [11—16], які вивчали антитриптичний індекс у хворих на раннє недоумство, у більшості обстежуваних виявили збільшення цього показника. Проте автори користувались для своїх визначень різними старими методиками, застосовували неочищений трипсин і часто обмежувались одноразовими дослідженнями.

Хоч з часу відкриття антитриптичних властивостей сироватки крові минуло більш як півстоліття, природа інгібіторів трипсину досі точно не встановлена. Загальновизнаним є лише те, що інгібітори трипсину мають білкову природу, але з приводу того, якій саме білковій фракції належать ці властивості, висловлені різні думки. Одні автори [17, 18] вважають, що вони належать альбуміну, інші [19, 20, 21] приписують ці властивості глобулінам. Є прихильники [22] погляду, що таким інгібітором трипсину є ліпопротеїни. Нарешті, висловлена думка [22], що цю функцію здійснюють мукопротеїни. Відсутність єдиної точки зору з цього питання дозволяє гадати, що всі білкові фракції сироватки крові в тій чи іншій мірі здатні пригнічувати протеолітичну дію трипсину.

Завдання нашого дослідження полягало у вивченні активності триптази і визначенні трипсинінгібіруючої активності сироватки крові хворих на шизофренію в процесі захворювання. Дослідження провадили в динаміці у тих самих хворих у різні періоди захворювання.

Досліджено 80 хворих на шизофренію з різними формами і давністю хвороби. Всі досліджені — жінки віком від 17 до 47 років. Кров для дослідження брали в ранковий час між 9 і 10 годинами, до приймання їжі. Хворі були приблизно на однаковій дієті. Для визначення нормальних показників аналогічні дослідження були проведені у 29 здорових.

Активність триптази сироватки крові була досліджена за методом К. і Л. Уткін-них-Любовцевих у модифікації М. Ширге [26], який для обліку продуктів розщеплення казеїну, замість визначення азоту за мікрометодом К'ельдаля, застосував ксантопротеїнову реакцію. З різниці екстинкції до і після інкубування в термостаті (протягом 24 год. при температурі 37°C і рН 7,0—7,2) і роблять висновок про активність триптази сироватки крові. Активність триптази за цією методикою визначають в умовних одиницях.

Для визначення трипсинінгібіруючої активності сироватки крові ми користувались методикою, яку описав К. М. Веремієнко [27]. В досліді застосовували кристалічний трипсин чехословацького виробництва для парентерального введення. Принцип цього методу полягає ось у чому: денатурований гемоглобін перетравлюється трипсином у стандартних умовах, неперетравлений гемоглобін осаджується трихлорцтовою кислотою. Кількість неосаджених продуктів перетравлення гемоглобіну і служить мірилом кількості наявної протеїнази і визначається фенольним реактивом Фоліна — Чіокальтеу, який дає синє забарвлення з тирозином і триптофаном. З різниці між кількістю внесеного в дослід трипсину і кількістю, що залишилась після інкубації з сироваткою, визначається кількість трипсину, зв'язаного з інгібітором, в мікрограмах на 1 мл сироватки.

За даними різних авторів, 1 мл сироватки зв'язує від 650 до 2200 мкг трипсину. Такі великі коливання, очевидно, пояснюються різним ступенем чистоти трипсину, застосовуваного для реакції.

Зіставляючи клінічні і лабораторні дані, ми вважали можливим за загальними ознаками поділити досліджених хворих на три групи. Перша група — це особи, що недавно захворіли. До неї були віднесені 15 осіб з різними формами і давністю захворювання до 4—5 місяців. Друга група — хворі з повторними психотичними спалахами — 16 осіб. Третя група — хворі з тривалим і безремісійним перебігом захворювання — 49 осіб.

Результати дослідження 80 хворих на шизофренію жінок і 29 здорових наведені в таблиці.

Середні показники активності триптази і трипсинінгібіруючої активності сироватки крові у хворих на шизофренію та у здорових

Група обслідуваних	Кількість обслідуваних	Активність триптази	Трипсинінгібіруюча активність сироватки крові (в мкг трипсину на 1 мл сироватки)
I. Особи, що недавно захворіли	15	$30 \pm 2,7$	2620 ± 580
II. Повторні с хи	16	$24 \pm 6,7$	2580 ± 450
III. Тривалий і безремісійний перебіг	49	$22 \pm 8,4$	3050 ± 560
IV. Здорові	29	$21 \pm 5,0$	1950 ± 410

Як видно з таблиці, найбільш висока активність триптази була виявлена у хворих першої групи: в середньому вона на 30% вища, ніж у здорових осіб. У хворих другої і третьої груп ці показники трохи нижчі, але вони все ж перевищують показники у здорових осіб.

Якщо простежити в динаміці зміни активності триптази у хворих першої групи, то виявляється, що спочатку високі показники, в міру виходу хворої з психотичного стану або навіть в процесі переходу в хронічну стадію, знижуються.

У деяких хворих другої групи, у яких черговий шизофренічний спалах проходив гостро, також відзначалась така сама картина. У хворих з тривалим і безремісійним перебігом захворювання активність триптази, як уже зазначено вище, значно нижча, але у деяких з них вона періодично підвищувалась і перевершувала норму.

Одночасно з активністю триптази ми вивчали і трипсинінгібіруючу активність сироватки крові. З таблиці видно, що цей показник варіює в широких межах і перевищує його коливання у здорових осіб. У хворих всіх трьох груп трипсинінгібіруюча активність сироватки підвищена. Найбільшу кількість інгібіторів трипсину містить сироватка крові хворих з тривалим, безремісійним перебігом захворювання. Середні показники трипсинінгібіруючої активності сироватки у хворих цієї групи на 36% вищі, ніж у здорових людей. У осіб, що недавно захворіли, і у хворих з повторними психотичними спалахами також підвищена, але не так різко, як у хворих третьої групи. У хворих першої групи цей показник на початку захворювання підвищений і найчастіше в процесі хвороби лишається високим, а потім при сприятливому закінченні захворювання поступово знижується і нормалізується. При несприятливому розвитку хвороби він утримується на високому рівні.

Така сама картина спостерігалась у багатьох хворих другої групи при бурхливому перебігу захворювання. У хворих третьої групи показники трипсинінгібіруючої активності сироватки крові, зазнаючи значних коливань, завжди перевищують норму.

Отже, тривале підвищення антитриптичних властивостей сироватки крові слід розглядати як прогностично несприятливе, на що ще в 1912 р. вказував О. І. Ющенко [12]. Можна припустити, що підвищення активності триптази у хворих на шизофренію вказує на посилений розпад білків і нагромадження в крові токсичних метаболітів цього розпаду.

Проте підвищення активності триптази під час шизофренічного процесу можна пояснити і інакше. Не виключена можливість, що визначувана нами триптаза є нічим іншим, як плазміном. Адже методика визначення активності плазміну [28] мало чим відрізняється від застосованої нами. Відомо, що активувати плазміноген можна різними речови-

нами: стрептокіназою, фібринокіназою, трипсином, хлороформом та іншими органічними розчинниками. Крім того, плазмін може активуватись і спонтанно. В наших дослідках активація плазміногену могла статися під впливом ацетону, який ми додавали до сироватки крові для інактивації антипротеаз.

Встановлено, що при ряді патологічних станів, коли підвищується проникність судин, а це буває також при шизофренії, в капілярах і прекапілярних просторах в результаті активації фібриногену нагромаджується фібрин. Тому можна припускати, що при гострій шизофренії в умовах підвищеної проникності кровоносних судин і виходу в тканини збільшеної кількості білків плазми для звільнення тканинних структур від скупчення білкових мас відповідно активується і плазмінова система. Але і в цих випадках в організмі також нагромаджуватимуться токсичні продукти.

Важливе значення має зіставлення протеолітичної активності і трипсинінгібіруючих властивостей сироватки крові. У більшості хворих на шизофренію трипсинінгібіруюча активність сироватки також підвищена. Отже, незважаючи на пригнічення, яке, очевидно, має захисний характер, протеоліз в крові і тканинах хворих під час гострих приступів залишається високим і призводить до нагромадження токсичних продуктів. Проте не завжди є пряма кореляція між вмістом інгібіторів трипсину і триптаз у сироватці крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Протопопов В. П., Патологические основы рациональной терапии шизофрении, Киев, 1946, с. 118.
2. Любовцева К. и Вальтер Е., Клини. мед., т. XIV, 1936, с. 100.
3. Sterrnh O. und Utkin-Ljubowzow X., Biochemische Zeitschr., B. 183, 1927, S. 90.
4. Amelung D., Horn H. D. und Schröder E., Klin. Wehnschr., N 20, 1958, S. 963.
5. Grener W., Therapie der Gegenwart, N 3, 1959, S. 108.
6. Сокольников О. И., Клини. мед., № 2, 1930, с. 64.
7. Cristensen L. K. and McLeod C. M., Colin M., J. Gen. Physiol., V. 28, 1945, p. 589.
8. Плотникова Н. Е., Успехи биол. химии, т. III, 1958, с. 78.
9. Крыжановская Л. Ф., в кн. «Труды всесоюз. научно-практич. конф., посвященной 100-летию со дня рождения С. С. Корсакова», М., 1955, с. 345.
10. Короткевич Б. И., Сб. дисс. работ сотр. Укр. ин-та усоверш. врачей, Харьков, 1959, с. 110.
11. Jach, Muench. Med. Wehnschr., N 44, 1909, S. 2254.
12. Ющенко А. И., Сущность душевных болезней и биолого-химическое исследование их, СПб, 1912, с. 81.
13. Pfeifer H. und M. De-Crinis, Zeitschr. für gesamte Neurol. und Psychiatr., B. 18, 1913, S. 428.
14. Пескерь Д., Соврем. психиатр., № 10, 1913, с. 761.
15. Mall G., Schweizer. Med. Wehnschr., N 38, 1953, S. 1518.
16. Ющенко А. И., Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie, B. 8, N 2, 1911, S. 153.
17. Landsteiner K., Zentrallbl. für Bacteriol., Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, B. 17, N 10/11, 1900, S. 357.
18. Оппенгеймер К. и Кун Р., Ферменты, М.—Л., 1932, с. 446, 455.
19. Chrometzka F., Zeitschrift für die gesamte Experimentelle Medizin, B. 80, N 3—4, 1932, S. 395.
20. Jacobsson K. Scandnav. Clin. Lab. Invest., N 7, (suppl. 14), 1955, S. 57.
21. Bundy H. F. and Mehl I. W., J. Biol. Chem., V. 234, (N 5), 1959, S. 1124.
22. Jobling J. W. and Petersen W., J. Exper. Med., Vol. 19 (N 3), 1914, p. 239.
23. Feng Chi Wu and Laskowski, J. Biol. Chem., Vol. 235, N 6, 1960, p. 1680.

24. Grob D.,
25. Utkin-Lj
26. Schierg
- Grenzgebiete, № 6, 19
27. Береміе
28. Downie
- Med., V. 71, N 1, 19

Некоторые и трипсини

Кафедра пси

Была исследо
тивность сыворот
формами и давн
дования проведен
ким и лабораторн
левших (I группа
вспышками (II г
тивность триптаз
ным и безреми
повышения значи
венного здоровым
Трипсинингиб
зофренией повыш
При благопр
лечения трипсин
неблагоприятном
еще более повыш

Some Data on inhibiting Ac

Department of p

The proteolyti
vestigated in 80 s
of the disease. Si
as a control. The
the clinical and l
(group I), as well
110, a high trypta
most of the patien
tryptase activity d
the level typical of

The trypsin-e-i
is raised, which ev

With a favour
the trypsin-inhibi
outcome it is reta

9—Фізіологічний журнал

24. Grob D., J. Gen. Physiol., Vol. 29, N 4, 1946, p. 219.
25. Utkin-Ljubowzow L. u. X., Biochem. Zeitschrift, B. 169, 1926, S. 100.
26. Schierge M., Zeitschrift für die gesamte Innere Medizin und ihre Grenzgebiete, № 6, 1956, S. 247.
27. Веремієнко К. М., Укр. біохім. журн., т. 32, № 6, с. 793.
28. Downie G. R. and Clifton E. E., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., V. 71, N 1, 1949, p. 138.

Надійшла до редакції
15. VI 1961 р.

Некоторые данные о динамике протеолитической и трипсинингибирующей активности сыворотки крови у больных шизофренией

А. В. Олейник

Кафедра психиатрии Киевского института усовершенствования врачей

Резюме

Была исследована протеолитическая и трипсинингибирующая активность сыворотки крови у 80 больных шизофренией с различными формами и давностью заболевания. Для контроля аналогичные исследования проведены у 29 здоровых. Исследованные больные по клиническим и лабораторным данным разделены на три группы. У недавно заболевших (I группа), а также у больных с повторными психотическими вспышками (II группа) в начале заболевания отмечалась высокая активность триптаза. У подавляющего большинства больных с длительным и безремиссионным течением (III группа) активность триптаза после повышения значительно снижается, однако не достигает уровня, свойственного здоровым людям.

Трипсинингибирующая активность сыворотки крови у больных шизофренией повышена, что, по-видимому, имеет защитный характер.

При благоприятном исходе заболевания в результате проводимого лечения трипсинингибирующая активность постепенно снижается, при неблагоприятном исходе она удерживается на высоком уровне или даже еще более повышается.

Some Data on the Dynamics of the Proteolytic and Trypsine-inhibiting Activity of the Serum in Schizophrenia Patients

A. V. Oleinik

Department of psychiatry of the Kiev Post Graduate Institute for Physicians.

Summary

The proteolytic and trypsin-inhibiting activity of the serum was investigated in 80 schizophrenia patients with various forms and durations of the disease. Simple investigations were conducted on healthy subjects as a control. The investigated patients was divided into three groups by the clinical and laboratory data. In patients diseased for a short time (group I), as well as in patients with recurrent psychotic seizure (group II), a high tryptase activity was noted at the beginning of the disease. In most of the patients with long and remissionless courses (group III) the tryptase activity decreases considerably after the rise, but does not reach the level typical of healthy subjects.

The trypsin-inhibiting activity of the serum in schizophrenia patients is raised, which evidently is of a defensive nature.

With a favourable outcome of the disease as a result of the treatment the trypsin-inhibiting activity gradually decreases; with an unfavourable outcome it is retained at a high level or even raised further.