

Сведения об авторах:

Гаспарян Сусанна Арташесовна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии, врач-акушер-гинеколог; тел.: +79624019121; e-mail: Prof-gasp55@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8284-8117>

Чотчаева Алина Маратовна, аспирант, врач-акушер-гинеколог; тел.: +79282518687; e-mail: chotchaeva.alina96@gmail.com

Карпов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, врач-невролог; тел.: +79054101523; e-mail: karpov25@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1472-6024>

© М. В. Батурина, 2024

УДК 615.015.4

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19015>

ISSN – 2073-8137

Анализ влияния сывороточных аутоантител к нейрорецепторам на изменение концентрации циклического АМФ в изолированных лимфоцитах крыс

М. В. Батурина

**Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация**

Analysis of the effect of serum autoantibodies to neuroreceptors on changes in the concentration of cyclic AMP in isolated rat lymphocytes

Baturina M. V.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

Исследование проводилось на 100 крысах. При ежедневном введении бромокриптина (внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг) в течение 4 недель было получено накопление в крови аутоантител (ААТ) к нейрорецепторам: дофаминовым 1 и 2 типов (DR1 и DR2), а также к NR1, NR2A, NR2B субъединицам NMDA-рецепторов. Кровь у животных забирали через 4 недели применения бромокриптина и через 3, 7 и 14 суток после последней инъекции препарата. Контрольным крысам вводили физиологический раствор. Изучали влияние полученной сыворотки крови на изолированные лимфоциты интактных крыс, определяя в них внутриклеточное содержание циклического АМФ (цАМФ). При инкубации лимфоцитов с сыворотками крыс, которым вводился бромокриптин, уровень цАМФ снижался. Уменьшение содержания ААТ в сыворотках приводило к повышению внутриклеточного цАМФ, которое всё же оставалось ниже, чем у контрольных животных, даже через 14 дней после последней инъекции бромокриптина. Методом множественной линейной регрессии определяли влияние уровня ААТ (предикторные переменные) на содержание цАМФ (зависимая переменная) в лимфоцитах, при этом выявлен наиболее значимый предиктор – уровень аутоантител в сыворотке к DR1.

Ключевые слова: бромокриптин, аутоантитела, дофаминовые рецепторы, NMDA-рецепторы, циклический АМФ, множественный регрессионный анализ

The experiments were performed on 100 rats. With daily administration of bromocriptine (intraperitoneally at a dose of 1 mg/kg) for 4 weeks, an accumulation of autoantibodies (AAT) to neuroreceptors was obtained in the blood: dopamine types 1 and 2 (DR1 and DR2), as well as to NR1, NR2A, NR2B subunits of NMDA receptors. Then, blood was taken from the animals and serum was isolated according to the following scheme: after 4 weeks of drug use, 3, 7 and 14 days after the last injection of the drug. Saline solution was injected into the control rats. The effect of the obtained blood serum on isolated lymphocytes obtained from intact rats was studied by determining the intracellular content of cyclic AMP (cAMP). The level of cAMP decreased during incubation of lymphocytes with serum from rats injected with bromocriptine. With a decrease in the content of AAT in serum, the intracellular content of cAMP increased, but remained lower than in control animals even 14 days after the last injection of bromocriptine. The influence of AAT levels (predictor variables) on the content of cAMP (dependent variable) in lymphocytes was determined by the method of multiple linear regression. Multiple regression analysis revealed the most significant predictor – the level of autoantibodies in serum to DR1.

Keywords: bromocriptine, autoantibodies, dopamine receptors, NMDA receptors, cyclic AMP, multiple regression analysis

Для цитирования: Батурина М. В. Анализ влияния сывороточных аутоантител к нейрорецепторам на изменение концентрации циклического АМФ в изолированных лимфоцитах крыс. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(1):62-64. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19015>

For citation: Baturina M. V. Analysis of the effect of serum autoantibodies to neuroreceptors on changes in the concentration of cyclic AMP in isolated rat lymphocytes. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(1):62-64. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19015> (In Russ.)

ААТ – аутоантитела
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
DR1 – дофаминовые рецепторы 1-го типа

NMDA-рецептор – рецептор, селективно связывающий N-метил-D-аспартат

Длительное введение крысам дофаминомиметических средств вызывает значительное повышение в крови уровней аутоантител (ААТ) к нейрорецепторам [1]. При этом обнаружено, что сыворотки крови с высокими уровнями ААТ к NMDA и дофаминовым рецепторам способны снижать содержание внутриклеточного цАМФ в лимфоцитах [2].

Представлялось интересным с помощью множественного регрессионного анализа изучить воздействие аутоантител к NMDA и дофаминовым рецепторам, содержащихся в сыворотках крови животных, на уровни цАМФ в изолированных лимфоцитах интактных крыс, что и послужило целью настоящего исследования.

Материал и методы. Исследование выполнено на 100 белых крысах-самцах линии Wistar с массой тела 250–280 г. Животным ежедневно в течение 28 дней вводили внутривенно бромокриптин (1 мг/кг), контрольным крысам вводили физиологический раствор. Затем у животных забирали кровь по следующей схеме: I группа – через 4 недели применения бромокриптина, II группа – через 3 суток, III группа – через 7 суток, IV группа – через 14 дней после последней инъекции препарата. В каждую группу было включено по 25 крыс.

Определяли в сыворотках животных, которым вводили бромокриптин, концентрацию ААТ (IgG) к дофаминовым рецепторам 1 и 2 типов (DR1 и DR2), а также к NR1, NR2A, NR2B субъединицам NMDA-рецептора. Применялись ИФА тест-системы ООО НПО «Иммунотэк» (Россия) и иммуноферментный анализатор «Лазурит» (Dynex Technologies, США) при длине волны 450 нм.

Вторая серия экспериментов включала изучение влияния сывороток с известным уровнем ААТ на содержание цАМФ в лимфоцитах интактных крыс. Для этого были выделены фракции мононуклеаров периферической крови интактных животных. Сыворотки, содержащие ААТ, вносили в суспензию клеток и определяли уровни цАМФ согласно инструкции (Cloud-Clon. Corp., КНР).

Статистический анализ результатов измерений выполняли с применением прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., США). Для выяснения зависимости концентраций цАМФ в лимфоцитах крыс (зависимая переменная) от уровней ААТ был проведен множественный регрессионный анализ. При этом был использован пошаговый отбор переменных. Проводилась проверка предикторных переменных на коллинеарность. Был также проведен анализ остатков и дисперсии остатков.

Исследование выполнялось в соответствии с Приказом МЗ РФ № 199н «Об утверждении правил лабораторной практики».

Результаты и обсуждение. Определение уровней ААТ в сыворотках крыс, длительно получавших бромокриптин, выявило их существенное повышение. При этом наиболее высокое содержание ААТ по сравнению с контрольными животными было обнаружено у крыс I и II групп. В более поздние сроки после прекращения инъекций бромокриптина уровни ААТ в сыворотке крови снижались. Однако даже через 14 суток после отмены бромокриптина содержание ААТ в крови было выше, чем у крыс контрольной группы.

При воздействии сывороток животных контрольной группы (с низким содержанием ААТ) в лимфоцитах выявлялись более высокие концентрации цАМФ ($Me=13359$ пг/мл; $min=11535$ пг/мл; $max=15212$ пг/мл), чем при применении сывороток с высоким содержанием ААТ. При этом в группах животных, которым инъецировали бромокриптин, низкие внутриклеточные уровни цАМФ были выявлены сразу после завершения инъекций ($Me=6261$; $min=5050$; $max=8102$ пг/мл), через 3 дня ($Me=6679$; $min=6032$; $max=7685$ пг/мл) и через 7 дней после завершения введения дофаминомиметика ($Me=7613$; $min=6484$; $max=8527$ пг/мл).

По мере снижения концентрации ААТ в сыворотках их блокирующее влияние на уровни цАМФ в изолированных лимфоцитах ослаблялось. Однако и через 14 суток после завершения введения бромокриптина (IV группа) сыворотки снижали содержание цАМФ ($Me=8465$; $min=5438$ пг/мл; $max=9906$ пг/мл) по сравнению с контролем ($p<0,05$).

В группах крыс с бромокриптином обнаружена умеренная отрицательная корреляционная связь ($p<0,05$) внутриклеточного цАМФ с содержанием ААТ к NR1 ($r=-0,452$) и DR1 ($r=-0,499$).

Для определения зависимости уровней цАМФ в изолированных лимфоцитах от содержания ААТ в сыворотках крыс, получавших бромокриптин, при регрессионном анализе были использованы объединенные данные по четырем группам животных (метод поперечных исследований). Множественный регрессионный анализ выявил наиболее значимый предиктор – ААТ к DR1 для зависимой переменной (уровень цАМФ); коэффициент множественной корреляции $R=0,543$ (при $p=0,0133$); коэффициент детерминации $R^2=0,295$. При этом коэффициенты регрессии составили $b=-0,543$ и $B=-13,57$. Остальные переменные оказались незначимыми. Проверка остатков показала, что они распределены «нормально» и применение линейной регрессионной модели допустимо. Определение дисперсии остатков также подтвердило корректность применения линейной регрессии.

Следовательно, по данным множественного регрессионного анализа можно предположить, что снижение уровней цАМФ в изолированных лимфоцитах связано с блокадой ААТ их мембранных DR1. Известно, что стимуляция этих рецепторов активирует внутриклеточное образование цАМФ, а блокада, напротив, снижает его содержание [3, 4]. Полученные данные позволяют считать, что ААТ (IgG) к DR1, являясь блокирующими.

Заключение. Таким образом, множественный регрессионный анализ позволил определить зависимость внутриклеточной концентрации цАМФ в изолированных лимфоцитах интактных крыс от уровней ААТ к DR1 в сыворотке крови животных, получавших длительное время бромокриптин.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнялось в соответствии с государственным заданием АААА-А19-119010900 193-6.

Литература/References

1. Baturina M. V., Beyer E. V., Zhurbin S. A., Dergunova M. A., Baturin V. A., Grudina E. V. Influence of chronic administration of antiparkinson drugs on levels of serum autoantibodies to dopamine and NMDA receptors. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. – *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(2):178-182. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17043>
2. Батурина М. В., Грудина Е. В., Бейер Э. В., Батулин В. А. Влияние сывороточных аутоантител к дофаминовым и NMDA-рецепторам, сформировавшимся при хроническом введении галоперидола и бромокriptина крысам, на уровень циклического АМФ в изолированных лейкоцитах. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2023;86(7):3-7. [Baturina M. V., Grudina E. V., Beyer E. V., Baturin V. A. Changes in the level of cyclic AMP in lymphocytes during their in vitro treatment with rat blood serum containing autoantibodies to neuroreceptors, the accumulation of which was caused by the chronic use of haloperidol and bromocriptine. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. – *Experimental and clinical pharmacology*. 2023;86(7):3-7. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2023-86-7-3-7>
3. Шабанов П. Д. Структура и функции рецепторов дофамина. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2002;1(1):2-18. [Shabanov P. D. Structure and functions of dopamine receptors. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. – *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2002;1(1):2-18. (In Russ.)].
4. Тараскина А. Е., Насырова Р. Ф., Грунина М. Н., Заботина А. М., Ивашенко Д. В. [и др.]. Дофаминергическая нейротрансмиссия лимфоцитов периферической крови – потенциальный биомаркер психических и неврологических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2015;115(9):65-69. [Taraskina A. E., Nasyrova R. F., Grunina M. N., Zabotina A. M., Ivashchenko D. V. [et al.]. Dopamine neurotransmission of peripheral blood lymphocytes is a potential biomarker of psychiatric and neurological disorders. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S. S. Korsakova*. – *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(9):65-69. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20151159165-69>

Поступила 15.11.2023

Сведения об авторе

Батурина Мария Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии; тел.: +79064120387; e-mail: nimdark@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2745-403X>

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616.8-056.7

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19016>

ISSN – 2073-8137

Клинический случай тяжелого течения острой внебольничной пневмонии на фоне метапневмовирусной инфекции у ребенка первого года жизни с врожденной мышечной дистрофией

Т. А. Крючкова¹, Е. А. Балакирева¹, Е. В. Матвиенко¹,
И. А. Миллер¹, С. Я. Христич¹, А. А. Юшинова²

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Российская Федерация

² Детская областная клиническая больница, Белгород, Российская Федерация

Clinical case of severe acute pneumonia due to metapneumoviral infection in a child with congenital muscular dystrophy

Kryuchkova T. A.¹, Balakireva E. A.¹, Matvienko E. V.¹,
Miller I. A.¹, Khristich S. Ya.¹, Yushinova A. A.²

¹ Belgorod State National Research University, Russian Federation

² Children's Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russian Federation

Представлен клинический случай тяжелого течения острой внебольничной пневмонии на фоне метапневмовирусной инфекции у ребенка раннего возраста с врожденной мышечной дистрофией. В возрасте 1 года жизни по результатам молекулярно-генетического обследования был установлен окончательный клинический диагноз врожденной мышечной дистрофии. Описанное клиническое наблюдение представляет интерес в связи с редкостью патологии, трудностями, связанными с его диагностикой, а также мультидисциплинарным подходом к лечению, что позволяет предупредить развитие различных осложнений и увеличить продолжительность жизни таких пациентов.

Ключевые слова: клинический случай, ребенок, острая внебольничная пневмония, метапневмовирусная инфекция, врожденная мышечная дистрофия