

*М.М. Герасимова, Т.В. Меньшикова*

## РОЛЬ ФОСФОИНОЗИТИДНОГО ОБМЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*Тверская государственная медицинская академия*

**Р е ф е р а т.** Исследованы фосфоинозитиды в лимфоцитах и макрофагах у 20 больных, страдающих рассеянным склерозом, с помощью высокоэффективной жидкостной и тонкослойной хроматографии. У всех больных обнаружено нарушение фосфоинозитидного обмена, которое может быть обусловлено расстройством как фосфоинозитидного ответа иммунокомпетентных клеток, так и связывания белка миелина с последующей демиелинизацией. Выявленный факт может служить одним из критериев активности демиелинизирующего процесса, а также свидетельствовать об определенной роли этих нарушений в патогенезе рассеянного склероза.

*М.М. Герасимова, Т.В. Меньшикова*

### ЧЭЧЕЛГЭН СКЛЕРОЗНЫҢ КИЛЕП ЧЫГУЫНДЫ ФОСФОИНОЗИТИД АЛМАШЫНЫҢ РОЛЕ

Югары эффектлы сыекча хәлэндәге һәм юка катламлы хроматография ярдәмендә чәчелгән склероз белән чирләүче 20 авырунын лимфоцитларындагы һәм макрофагларындагы фосфоинозитидлары тикшерелә. Барлык авыруларда фосфоинозитид алмаш тайпылышлары булу ачыкланды, бу иммунитетка ия күзәнәкләрнең фосфоинозитид жавабы бозылуы буларак та, миелин аксымын демиелинизациягә китерерлек тоташтыруга да бәйле булырга мөмкин. Ачыкланган факт демиелинизирлаучы процессның активлыгын билгеләү чарасы булып та тора, шулай ук чәчелгән склерозга китерүче тайпылышларның билгеле бер роле турында да сөйлә.

*M.M. Gerasimova, T.V. Menshikova*

### ROLE OF PHOSPHOINOSITIDE METABOLISM IN MULTIPLE SCLEROSIS PATHOGENESIS

Phosphoinositides in lymphocytes and macrophages in 20 patients with multiple sclerosis have been studied with the help of highly effective liquid and thin-layer chromatography. In all patients phosphoinositide metabolism impairment was revealed, which can be caused both by impairment of phosphoinositide response of immunocompetent cells, and by connecting myelin with consequent demyelination. The revealed fact may serve one of criteria of demyelination process activity, and also evidences the certain role of the revealed impairment in multiple sclerosis pathogenesis.

**П**атогенетические механизмы формирования неврологических нарушений при рассеянном склерозе очень сложны и до конца еще не изучены. В последнее время большое внимание в патогенезе РС уделяется не только иммунопатологическим реакциям, но и метаболическим нарушениям на клеточном и субклеточном уровнях [4], что позволяет характеризовать различные стороны метаболизма, влияющие на течение заболевания. При демиелинизирующих заболеваниях, к которым относится РС, в первую очередь страдает миелиновая оболочка. Последняя содержит большое количество миелина, состоящего из липидных и белковых молекул. Миелин построен из 80%

липидов и 20% белков. Около 50% липидного состава представлено фосфолипидами. При демиелинизации происходит нарушение фосфолипидного обмена в нервной ткани [5].

Одним из существенных компонентов фосфолипидов являются фосфоинозитиды, которые содержатся в небольшом количестве в миелине, однако играют важную роль в связывании белка миелина [1]. В связи с этим логично предположить наличие возможных изменений фосфоинозитидного обмена при РС.

Целью настоящей работы являлось изучение состояния фосфоинозитидного обмена у больных, страдающих РС.

В условиях клиники обследованы 20 больных РС (5 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 17 до 60 лет. Средний возраст составил  $46,5 \pm 1,9$  года. Наряду с неврологическим обследованием у всех больных изучалось состояние фосфоинозитидного обмена, в лимфоцитах и макрофагах, поскольку именно эти клетки принимают непосредственное участие в иммунопатологических реакциях, имеющих место при РС. Определяли следующие показатели фосфоинозитидов: фосфатидилинозит (ФИ), фосфатидилинозит-3-фосфат (ФИФ<sup>3</sup>), фосфатидилинозит-4-фосфат (ФИФ<sup>4</sup>), фосфатидилинозит-4,5-дифосфат (ФИДФ). Исследования проводили с помощью высокоэффективной жидкостной и тонкослойной хроматографии. Полученные данные сравнивали с показателями фосфоинозитидов в контрольной группе (46 чел.), состоящей из практически здоровых доноров. При статистической обработке использовали метод Стьюдента.

Клиническое обследование выявило у всех больных цереброспинальную форму РС. Медленно прогрессирующее течение было отмечено у 17 человек, быстро прогрессирующее — у 3. Давность заболевания составила  $14,2 \pm 1,9$  года (до 5 лет — у 4). В неврологическом статусе имели место спастический парапарез (у 19), мозжечковые расстройства (у 16) и нарушения функции тазовых органов (у 17).

Изучение фосфоинозитидного обмена в лимфоцитах и макрофагах у больных, страдающих РС, позволило выявить его нарушение (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Содержание фосфоинозитидов в лимфоцитах в основной и контрольной группах ( $M \pm m$ )

Показатели, нМоль фосфора ФИ на 1 мг белка	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=46)	P
ФИ	32,8±0,5	41,6±1,5	< 0,001
ФИФ"	1,7±0,03	1,3±0,1	< 0,05
ФИФ	0,6±0,04	1,0±0,2	< 0,01
ФИДФ	1,5±0,05	0,6±0,02	< 0,001

Таблица 2

Содержание фосфоинозитидов в макрофагах в основной и контрольной группах ( $M \pm m$ )

Показатели, нМоль фосфора ФИ на 1 мг белка	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=46)	P
ФИ	83,9±1,34	113,2±9,6	< 0,05
ФИФ"	1,3±0,04	1,9±0,1	< 0,01
ФИФ	3,6±0,08	2,9±0,2	< 0,05
ФИДФ	0,8±0,04	1,5±0,2	< 0,05

Из табл.1 следует, что у больных показатели ФИ и ФИФ достоверно снижены ( $P < 0,001$ ), а показатели ФИФ" и ФИДФ достоверно повышены ( $P < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Содержание же фосфоинозитидов в макрофагах (табл. 2) у больных РС имеет несколько иную направленность: ФИ, ФИФ", ФИДФ достоверно меньше ( $P < 0,05$ ) по сравнению с показателями в контрольной группе.

Таким образом, в результате исследования установлено, что количество фосфоинозитидов как в лимфоцитах, так и в макрофагах у больных РС существенно отличалось от их содержания у лиц контрольной группы. Это отличие заключалось в достоверном снижении ФИ, ФИФ" и ФИДФ в макрофагах и ФИ, ФИДФ в лимфоцитах, а также в достоверном повышении ФИФ", ФИДФ в лимфоцитах и ФИФ в макрофагах.

При РС имеет место дефектность иммунного ответа лимфоцитов и макрофагов, что и приводит к демиелинизации [2, 4].

В настоящее время существует понятие фосфоинозитидного ответа, который представляет

собой универсальный трансмембранный сигнал при регуляции основных функций клетки [3]. Вероятно, при РС измененные показатели фосфоинозитидов в лимфоцитах и макрофагах указывают на нарушение трансмембранного сигнала этих клеток, изменяющее их функциональную способность и приводящее к иммунопатологическим реакциям.

Это обусловлено изменением способности лимфоидной клетки подвергаться активации под влиянием внутренних и внешних факторов, ибо фосфолипиды не только участвуют в функционировании лимфоцитов, меняя подвижность рецептивных молекул, но и сами могут выполнять роль рецепторов либо непосредственно участвовать в передаче сигнала о взаимодействии рецептора с липидом в клетке. Кроме того, расстройство фосфоинозитидного обмена в клетке приводит к нарушению связывания белка миелина [1], что, по всей вероятности, способствует деструкции белка миелина.

Таким образом, при РС имеет место нарушение фосфоинозитидного обмена, которое может рассматриваться как дополнительный патогенетический механизм процесса демиелинизации. Последний может быть обусловлен нарушениями связывания белка миелина и трансмембранного сигнала иммунокомпетентных клеток при РС. Выявленный факт может служить одним из критериев степени активности демиелинизирующего процесса и свидетельствует об определенной роли этих нарушений в патогенезе данного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача. — Екатеринбург, 1994.
2. Матвеева Т.В., Дьяконова И.Н., Пилле Э.Р. // Советская медицина. — 1981. — № 4. — С. 22 — 26.
2. Слюсарь Н.Н. Роль фосфоинозитидов и их метаболитов в онкогенезе: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — Москва, 1992.
4. Хонджариан О.А., Завалишин И.А., Невская О.М. Рассеянный склероз. — М., 1993.
5. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. — М., 1993. — Т. 2.

Поступила 03.02.97.