

4. Гаурт В. Р. Синдром гипермобильности суставов: клиническая характеристика и особенности течения ревматоидного артрита и остеоартроза, развившегося на его фоне: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ярославль, 1996.

5. Земцовский Э. В. Соединительнотканые дисплазии сердца. — СПб., 2000. — 114 с.

6. Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии. — СПб., 2000 — 290 с.

7. Козлова С. И., Демиков Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование — М., 1996. — 410 с.

8. Красавина Д. А. Соединительнотканые дисплазии у детей, их диагностика и лечение — СПб., 2004. — 40 с.

9. Boudouias S. E. Schaal, et al. // Int. J. cardiol. — 1990. — № 26. — P. 37—44.

Контактная информация:

Калмыкова Ангелина Станиславовна — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии Ставропольской государственной медицинской академии, email: kangeline@mail.ru

УДК 612.112.94:612.017:616-006

СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ НЕЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

О. В. Смирнова, В. Т. Манчук, А. А. Савченко

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Красноярск

Мы изучили активность метаболических ферментов лимфоцитов у 100 пациентов с острым нелимфобластным лейкозом (вариант М4). Пациенты с острым нелимфобластным лейкозом на всех стадиях болезни имели изменения активности метаболических ферментов лимфоцитов. Самые важные изменения активности метаболических ферментов лимфоцитов у пациентов с острым нелимфобластным лейкозом были обнаружены во время рецидива. Обнаруженные метаболические и иммунологические нарушения в зависимости от стадии острого нелимфобластного лейкоза характеризуют иммунопатогенетические аспекты развития и прогрессирования острого нелимфобластного лейкоза.

Ключевые слова: метаболические ферменты лимфоцитов, острый нелимфобластный лейкоз.

THE STATE OF METABOLIC STATUS OF LYMPHOCYTES IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH ACUTE ALYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

O. V. Smirnova, V. T. Manchuk, A. A. Savchenko

We examined the activity of metabolic enzymes of lymphocytes in 100 pts with acute alymphoblastic leukemia (variant M4). Pts with acute alymphoblastic leukemia in all stages of the disease had changes of the activity of metabolic enzymes of lymphocytes. The most important changes of the activity of metabolic enzymes of lymphocytes in pts with acute alymphoblastic leukemia were revealed during recurrence. The revealed immunological and metabolic disturbances depending on the stage of acute alymphoblastic leukemia characterize immunopathogenetic aspects in the development and progress of acute alymphoblastic leukemia.

Key words: metabolic enzymes of lymphocytes, acute alymphoblastic leukemia.

Острые нелимфобластные лейкозы (ОНЛЛ) объединяют группу острых лейкозов, возникших из клетки-предшественницы миелопоэза и различающихся между собой определенными морфологическими, иммунофенотипическими и цитогенетическими характеристиками [3, 4, 10]. ОНЛЛ — наиболее частые заболевания среди острых лейкозов [2, 3, 9, 11, 12]. Несмотря на то, что они диагностируются в любом возрасте, частота их возникновения возрастает по мере старения человека [2, 5, 6, 13]. В настоящее время остаются малоизученными многие патогенетические аспекты возникновения и прогрессирования данной патологии, появления осложнений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение особенностей состояния метаболического статуса лимфоцитов крови у больных ОНЛЛ в зависимости от стадии заболевания.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего под наблюдением находились 100 больных ОНЛЛ с иммунофенотипическим вариантом М4. Средний возраст заболевших составил $(42,7 \pm 1,5)$ лет. У 30 больных заболевание было выявлено в стадии первичной атаки, у 49 — в стадии полной ремиссии после проведенного лечения и у 21 — в стадии

повторного рецидива. В качестве контроля обследовано 106 здоровых лиц аналогичного возраста.

Определение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови проводилось биолюминесцентным методом при поступлении больных до начала патогенетического лечения [7, 8]. Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ соответственно) и глутатионредуктазы (ГР). Активность дегидрогеназ в лимфоцитах крови выражали в ферментативных единицах ($1 \text{ E} = 1 \text{ мкмоль/мин}$ [1]) на 10^4 клеток. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Статистический анализ осуществ-

ляли в пакете прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время доказано, что уровень иммунореактивности определяется не только морфологическим составом иммунокомпетентных клеток и концентрацией иммуноглобулинов в сыворотке крови, но и уровнем метаболических процессов в иммунокомпетентных клетках, которые в значительной степени определяют функциональную активность иммуноцитов [6, 7]. При исследовании состояния метаболического статуса лимфоцитов крови у больных ОНЛЛ установлено, что активность ГЗФДГ снижена относительно контрольного диапазона и показателей при ремиссии заболевания у больных при рецидиве (табл. 1). Активность ферментов ЛДГ, НАДФИЦДГ, МДГ, НАДИЦДГ снижена относительно контрольных значений у всех групп больных. Активность НАДН-ЛДГ снижена относительно контрольных величин у больных при атаке и рецидиве ОНЛЛ. Активность фермента ГР снижена относительно контрольного значения у больных при атаке и ремиссии, у больных при рецидиве активность данного фермента достоверно выше, чем у больных оставшихся групп.

Таблица 1

Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах в крови у больных на разных стадиях ОНЛЛ (Me, C_{25} — C_{75})

Показатели	Контроль, N = 118 1		Атака, N = 25 2		Ремиссия, N = 36 3		Рецидив, N = 17 4	
	Me	C_{25} — C_{75}	Me	C_{25} — C_{75}	Me	C_{25} — C_{75}	Me	C_{25} — C_{75}
Г6ФДГ	4,32	0,90 – 13,87	5,25	0,91 – 10,13	6,21	0,040 – 66,51	3,72	1,69 – 27,90
ГЗФДГ	0,63	0,00 – 1,96	0,01	0,00 – 0,88	0,06	0,00 – 2,37	0,00	0,00 – 0,02
ЛДГ	38,43	14,85 – 98,98	4,81	0,39 – 15,38	10,52	0,75 – 28,17	2,81	0,04 – 12,62
			$P_1 < 0,001$		$P_1 < 0,001$		$P_1 < 0,001$	
НАДФМДГ	2,84	0,64 – 12,75	2,33	0,13 – 20,87	3,05	0,99 – 22,23	1,32	0,25 – 6,21
НАДФГДГ	0,59	0,00 – 2,56	0,22	0,00 – 2,17	0,46	0,00 – 1,63	0,06	0,00 – 0,62
НАДФИЦДГ	33,33	14,70 – 63,63	1,27	0,40 – 4,07	1,21	0,47 – 5,60	1,76	0,54 – 3,17
			$P_1 < 0,001$		$P_1 < 0,001$		$P_1 < 0,001$	
МДГ	70,43	17,99–144,34	22,63	17,63 – 40,35	26,66	10,32 – 48,77	22,41	19,42 – 41,27
			$P_1 < 0,01$		$P_1 < 0,001$		$P_1 < 0,05$	
НАДГДГ	5,64	0,47 – 16,76	3,60	0,82 – 10,41	3,67	1,19 – 8,83	4,73	0,97 – 9,62
НАДИЦДГ	4,05	1,00 – 12,93	0,49	0,00 – 2,47	0,04	0,00 – 0,92	0,69	0,00 – 4,07
			$P_1 < 0,001$		$P_1 < 0,001$		$P_1 < 0,01$	
НАДН-ЛДГ	72,87	8,56 – 196,34	0,17	0,00 – 113,67	27,95	0,00 – 312,20	6,76	0,00 – 63,30
			$P_1 < 0,01$				$P_1 < 0,01$	
НАДН-МДГ	128,37	35,45–357,11	72,08	28,35– 246,88	126,81	43,39– 359,03	101,55	22,01– 232,51
ГР	19,64	1,67 – 113,62	8,67	0,00 – 41,07	9,57	0,00 – 26,87	47,41	8,65 – 79,65
			$P_1 < 0,05$		$P_1 < 0,05$		$P_{2,3} < 0,01$	
НАДН-ГДГ	49,94	13,93 – 83,36	24,00	7,75 – 62,04	33,84	1,34 – 104,46	24,14	9,82 – 82,81
НАДФН-ГДГ	52,87	29,59 – 84,88	91,73	16,64– 126,78	86,78	23,85– 167,77	94,13	30,90– 257,39

Исследуемые ферменты занимают ключевые позиции на разных метаболических путях иммунокомпетентных клеток. Следовательно, их анализ позволяет не только оценить уровни активности отдельных ферментов, но и определить интенсивность метаболических путей или циклов, а также реактивность метаболических процессов в целом.

У больных при атаке ОНЛЛ снижается активность следующих НАД-зависимых дегидрогеназ: ЛДГ, МДГ, НАДИЦДГ; снижается активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ: НАДФИЦДГ, ГР; снижается активность НАДН-зависимых дегидрогеназ: НАДН-ЛДГ, относительно контрольных величин. Таким образом, выявляется усиленное напряжение метаболизма

митохондриального компартмента иммунокомпетентных клеток крови у больных ОНЛЛ при атаке за счет снижения активности аэробной реакции ЛДГ [1, 4, 5]. Снижение активности ЛДГ и НАДН-ЛДГ приводят к снижению интенсивности терминальных реакций гликолиза и снижению уровня концентрации интермедиатов для цикла Кребса. Также возникает субстратный недостаток в лимонном цикле лимфоцитов. У больных данной группы относительно контрольных показателей снижается уровень вспомогательной дегидрогеназной реакции цикла Кребса (НАДФИЦДГ), следовательно, имеется недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента. При этом обнаружено, что снижаются активности ферментов НАДИЦДГ и МДГ в лимфоцитах и пониженные их уровни активности отражают снижение интенсивности субстратного потока по лимонному циклу. Причем ингибирование реакций цикла Кребса не связано с оттоком субстратов на реакции аминокислотного обмена, что определяется нормальным уровнем НАДФН-ГДГ. Также особенностью метаболизма иммунокомпетентных клеток крови у больных данной группы является снижение активности ГР — одного из ключевых ферментов глутатион-зависимой антиоксидантной системы [1, 6]. Снижение активности ГР отражает снижение перекисных процессов в клетках крови у больных при атаке ОНЛЛ, однако сохраняется возможность реагирования их внутриклеточных антиоксидантных систем [1, 4, 5, 8].

У больных при ремиссии ОНЛЛ снижается активность следующих НАД-зависимых дегидрогеназ: ЛДГ, МДГ, НАДИЦДГ, снижается активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ: НАДФИЦДГ, ГР, относительно контрольных величин. У больных в ремиссии восстанавливается активность фермента НАДН-ЛДГ, при этом активность фермента ЛДГ остается сниженной. Следовательно, у больных этой группы также снижена интенсивность гликолиза. Остальные метаболические изменения в лимфоцитах крови аналогичны нарушениям у больных при атаке.

У больных при рецидиве ОНЛЛ снижается активность следующих НАД-зависимых дегидрогеназ: ГЗФДГ, ЛДГ, МДГ, НАДИЦДГ; снижается активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ: НАДФИЦДГ; снижается активность НАДН-зависимых дегидрогеназ: НАДН-ЛДГ относительно контрольных величин. У больных при рецидиве снижается активность фермента ГЗФДГ и восстанавливается активность фермента ГР; по сравнению с другими группами больных. Пониженный уровень активности ГЗФДГ характеризует снижение интенсивности переноса продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза. Подобное состояние реакций, стимулирующих анаэробное окисление глюкозы, соответственно может привести к ингибированию гликолиза, что подтверждается сниженной активностью анаэробной реакции ЛДГ. При этом можно предположить, что

ингибирование ферментативных реакций гликолиза в лимфоцитах крови больных на данной стадии осуществляется на терминальных реакциях (снижение активности НАДН-ЛДГ) [4, 5]. Снижение наработки пирувата в гликолизе может быть компенсировано уровнем активности аэробной реакции ЛДГ. Однако в лимфоцитах крови активность аэробной реакции ЛДГ снижена, в результате чего в митохондриальный компартмент может поступать пониженное количество данного субстрата, что соответственно приведет к ингибированию ферментативных реакций цикла трикарбоновых кислот. Действительно, пониженные уровни активности НАДИЦДГ и МДГ отражают снижение интенсивности субстратного потока по лимонному циклу. Недостаточность метаболических реакций митохондриального компартмента также определяется снижением активности вспомогательной дегидрогеназной реакции (НАДФИЦДГ). Особенностью метаболизма иммунокомпетентных клеток крови у больных данной группы является восстановление активности ГР. Восстановление активности ГР отражает повышение перекисных процессов в клетках крови у больных при рецидиве и возможность реагирования внутриклеточных антиоксидантных систем [1, 4, 5, 7, 8].

У больных ОНЛЛ на всех стадиях заболевания регистрируются нарушения метаболического статуса лимфоцитов крови. Изменения этого статуса во многом определяют функциональную активность этих клеток и опосредованно влияют на возникновение и прогрессирование заболевания. Все выявленные нарушения мы представили в виде патофизиологической схемы (табл. 2).

Таблица 2

Имунопатогенетические особенности ОНЛЛ

Стадия	Метаболические особенности лимфоцитов
Атака	Уменьшение интенсивности метаболических процессов и снижение антиоксидантной защиты клеток (наибольшие нарушения в углеводном обмене): - снижение митохондриального транспорта; - снижение гликолиза; - снижение метаболизма лимонной кислоты; - снижение перекисных процессов в клетке.
Ремиссия	Уменьшение интенсивности метаболических процессов и снижение антиоксидантной защиты клеток (наибольшие нарушения в углеводном обмене): - снижение митохондриального транспорта; - снижение гликолиза; - снижение метаболизма лимонной кислоты; - снижение перекисных процессов в клетке.
Рецидив	Уменьшение интенсивности метаболических процессов и снижение антиоксидантной защиты клеток (наибольшие нарушения в углеводном и жировом обмене): - снижение митохондриального транспорта; - снижение гликолиза; - снижение метаболизма лимонной кислоты; - восстановление перекисных процессов в клетке; - снижение липидного катаболизма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование активности метаболических ферментов лимфоцитов показало, что у всех больных ОНЛЛ вне зависимости от стадии

заболевания в лимфоцитах выявляется функциональная недостаточность, проявляющаяся уменьшением интенсивности метаболических процессов и снижением антиоксидантной защиты клеток, однако в стадии атаки и ремиссии нарушения метаболизма в основном затрагивают углеводный обмен, а при рецидиве — углеводный и жировой обмены. Следовательно, изменения, возникающие у больных ОНЛЛ при рецидиве, свидетельствуют об истощении метаболических резервов клеток иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.
2. Волкова М. А. Клиническая онкогематология. — М.: Медицина, 2001. — 576 с.
3. Воробьев А. И. Руководство по гематологии в 3 томах. — Т. 1. — М.: Ньюдиамед, 2002. — 280 с.
4. Жук Е. А., Галенок В. А. // Тер. Архив. — 1999. — № 4. — С. 55—57.
5. Земсков А. М., Земсков В. М. // Клин. лаб. диагностика. — 1994. — № 3. — С. 34—35.

6. Ковалева Л. Г. Острые лейкозы. — М.: Медицина, 1990. — 212 с.
7. Савченко А. А., Сунцова Л. Н. // Лаб. дело. — 1989. — № 11. — С. 23—25.
8. Савченко А. А., Смирнова С. В. // Вес. нов. мед. тех. — 2001. — № 2. — С. 64—67.
9. Bisset L. R., Lung T. L., Kaelin M. // Eur. J. Haematol. — 2004. — Vol. 72. — P. 203—212.
10. Faray S. S., Fehniger T. A., Ruggeri L., et al. // Blood. — 2002. — Vol. 100. — P. 1935—1947.
11. Lanier L. L. // Cur. Opin. Immun. — 2003. — Vol. 15. — P. 308—314.
12. Lian R. H., Kumar V. // Immunology. — 2002. — Vol. 14. — P. 453—460.
13. Nakamura H., Idiris A., Kato Y., Kato H. // Oncol. Rep. — 2004. — № 11. — P. 673—676.

Контактная информация:

Смирнова Ольга Валентиновна — к. м. н., с. н.с. лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, e-mail: ovsmimova71@mail.ru

УДК 616.12-008.331.1+ 616-005.4]-092

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП НА МОДЕЛИ L-NAME-ИНДУЦИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА

М. В. Покровский, В. И. Кочкаров, Т. Г. Покровская, Е. Б. Артюшкова, Е. Н. Пашин, Л. М. Даниленко, М. В. Корокин, А. С. Белоус, В. А. Малыхин

Курский государственный медицинский университет

Моделирование дефицита оксида азота осуществляли внутрибрюшинным введением N-нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME) белым крысам. Это приводит к развитию значительной артериальной гипертензии, гипертрофии кардиомиоцитов. Антигипертензивный и эндотелиопротективный эффекты отмечаются в наибольшей степени выраженности в группе донаторов NO.

Ключевые слова: оксида азота, L-NAME, эндотелиальная дисфункция.

STUDY OF ENDOTHELIOPROTECTIVE EFFECTS OF DIFFERENT DRUG GROUPS ON MODELS OF L-NAME-INDUCED DEFICIENCY OF NITROGEN OXIDE

M. V. Pokrovskiy, V. I. Kochkarov, T. G. Pokrovskaya, E. B. Artiushkova, E. N. Pashin, L. M. Danilenko, M. V. Korokin, A. S. Belous, V. A. Malyhin

The modelling of deficiency of oxide nitrogen introduction L-NAME to rats led to development of arterial hypertension, increase in the factor of endothelial dysfunction, decrease in the maintenance of nitrates/nitrites levels, hypertrophy of cardiomyocytes. Introduction of donors NO, activators of No-sintase, antioxidants, antihypertensive drugs has revealed comparable endotheliotective effects.

Key words: oxide nitrogen, L-NAME, endothelial dysfunction.

Поиск возможностей целенаправленного лечения эндотелиальной дисфункции (ЭД), возникающей вследствие снижения образования и биодоступности оксида азота, является важной клинико-экспериментальной задачей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка эндотелиопротективных эффектов лекарственных средств различных механизмов действия на модели L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота (NO).