

УДК 616.921.5

## ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛИМФОЦИТОВ И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ

<sup>1</sup>Сергеева И.В., <sup>1</sup>Камзалакова Н.И., <sup>1</sup>Тихонова Е.П., <sup>1</sup>Зотина Г.П., <sup>2</sup>Алимов А.Д.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России, Красноярск, e-mail: rector@krasgmu.ru;

<sup>2</sup>КГБОУ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича», Красноярск, e-mail: kmkbsmp@g-service.ru

Внутриклеточный метаболизм лимфоцитов регулируется широким набором ферментов, и это обеспечивает возможность выполнения клетками многообразных специфических функций. Проявление ими функциональных возможностей в полном объеме лимфоцитов возможно лишь при соответствующем состоянии внутриклеточного обмена. При формировании иммунного ответа изменяется активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов, а также липидный спектр их структурных элементов – параметров, определяющих функциональные возможности клеток. Результаты изучения этих изменений позволяют использовать указанные показатели для оценки течения иммунопатологического процесса и в целом состояния иммунной системы человека. На сегодняшний день изучена активность различных ферментов и липидный спектр не только суммарной популяции лимфоцитов периферической крови, но и отдельно в Т- и В-лимфоцитах. Установлено, что эти клеточные популяции различаются по ряду ферментных и липидных параметров. Активность ферментов в лимфоцитах является весьма чувствительным показателем их состояния, они используются для дифференциальной диагностики и разработки прогноза течения заболеваний.

**Ключевые слова:** лимфоцит, метаболизм, функциональное состояние

## STRUCTURAL RELATIONSHIP METABOLIC PARAMETERS OF LYMPHOCYTES AND THEIR FUNCTIONAL STATE

<sup>1</sup>Sergeeva I.V., <sup>1</sup>Kamzalakova N.I., <sup>1</sup>Tikhonova E.P., <sup>1</sup>Zotina G.P., <sup>2</sup>Alimov A.D.

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: rector@krasgmu.ru;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Interdistrict Hospital ambulance behalf of N.S. Karpovich, Krasnoyarsk, e-mail: kmkbsmp@g-service.ru

Intracellular metabolism is regulated by a wide range of lymphocyte enzymes and it provides the ability to perform specific functions of multiple cells. Manifestation of features in full lymphocytes is possible only if the corresponding state of intracellular metabolism. When the immune response varies lymphocyte activity of intracellular enzymes and lipid profile of the structural elements – parameters that determine the functionality of the cells. The results of the study of these changes allow you to use these indicators to assess the current immunopathological process in general and the state of the human immune system. To date, the activity of various enzymes is studied lipid and not only the total population of peripheral blood lymphocytes, but separately in the T- and B-lymphocytes. It was established that these cell populations differ in a number of enzyme and enzymes in lipid parametov. Aktivnost lymphocytes are highly sensitive indicators of status, they are used for the differential diagnosis and prognosis of disease development.

**Keywords:** lymphocyte, metabolism, functional condition

Внутриклеточный метаболизм лимфоцитов регулируется широким набором ферментов, и это обеспечивает возможность выполнения клетками многообразных специфических функций [2, 10]. Проявление ими функциональных возможностей в полном объеме лимфоцитов возможно лишь при соответствующем состоянии внутриклеточного обмена [11].

При формировании иммунного ответа изменяется активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов, а также липидный спектр их структурных элементов – параметров, определяющих функциональные возможности клеток. Результаты изучения этих изменений позволяют использовать

указанные показатели для оценки течения иммунопатологического процесса и в целом состояния иммунной системы человека [3, 5, 10]. На сегодняшний день изучена активность различных ферментов и липидный спектр не только суммарной популяции лимфоцитов периферической крови [4], но и отдельно в Т- и В-лимфоцитах. Установлено, что эти клеточные популяции различаются по ряду ферментных и липидных параметров [4].

Активность ферментов в лимфоцитах является весьма чувствительным показателем их состояния, они используются для дифференциальной диагностики и разработки прогноза течения заболеваний [5].

### Результаты исследования и их обсуждение

Генетически детерминированные дефекты внутриклеточных ферментов могут являться причиной врожденных иммунодефицитных состояний [3]. Например, известен иммунодефицит, развивающийся в результате недостаточной активности ферментов пуринового обмена [2, 7], приводящей к избыточному накоплению АТФ в клетке, что препятствует созреванию Т-лимфоцитов. Обнаружено также, что увеличение содержания АТФ в «метаболически здоровых» Т-лимфоцитах при инкубации с аденозином приводит к подавлению их Е-розеткообразующей функции [11].

Врожденные или приобретенные ферментопатии вызывают поражение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, приводя к развитию тяжелых комбинированных иммунодефицитных состояний [2, 3]. Так, при врожденной ферментопатии по Г6ФДГ скорость реакции бласттрансформации лимфоцитов значительно замедлена, хотя розеткообразующая способность Т- и В-лимфоцитов повышена [8, 9]; у таких людей выявлена предрасположенность к инфекционным заболеваниям. Изучена активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов при ЛОР-патологии, пневмониях, аутоиммунных болезнях, вирусных гепатитах, у больных с генерализованной гнойно-хирургической инфекцией, урологической патологией.

Наибольшей информативностью для изучения метаболизма иммунокомпетентных клеток обладают окислительно-восстановительные ферменты, так как они, являясь переносчиками электронов, осуществляют ключевые реакции обмена, участвуют в сопряженных процессах [2]. При поражении лимфоцитов герпесвирусами отмечается снижение активности ЛДГ, МДГ, ГДГ, ГР и повышение Г6ФДГ [8, 9, 12, 13]. Показаны изменения активности дегидрогеназ лимфоцитов при тиреоидите, гепатите, туберкулезе.

Энзиматические показатели отражают специфические реакции обмена лимфоцитов на антигенные раздражения, перестройки внутриклеточных процессов под влиянием регуляторных воздействий организма, что изменяет силу и характер корреляционных связей между активностью ферментов, причем наиболее тесные из них отмечены для митохондриальных ферментов, а более слабые – между ли-

зосомальными ферментами и дегидрогеназами. По мере утяжеления патологического процесса отмечается увеличение корреляционных связей между активностью отдельных ферментов [5, 7].

Изменения мембранных клеточных структур являются одним из патогенетических механизмов при воспалительных и дистрофических процессах. Они приводят к нарушению жизнедеятельности любых, в том числе и иммунокомпетентных клеток, и развитию тяжелых заболеваний [5, 7]. Структурная организация биомембран, состоящих из липидного бислоя, белков-ферментов и рецепторов, связана с их физико-химическими свойствами и оказывает влияние на функцию клеток [10]. С помощью мембран клетки взаимодействуют с окружающей средой, а при разрушении рецепторов и инактивации ферментов нарушаются и регуляторные системы, связанные с мембранами [2].

Липидный бислой является основным элементом клеточной мембраны, важную роль в нем играют фосфолипиды, которые определяют ее вязкость, способность клеток к миграции, фагоцитозу, пиноцитозу и слипанию [4]. Благодаря фосфолипидам, мембрана проницаема для воды и различных молекул, через нее происходит активный транспорт ионов, обеспечиваемый системой мембранных АТФаз. Активность ряда ферментов (цитохромоксидазы, мембранных дегидрогеназ, 5-нуклеотидазы и других) снижается, если в мембранах значительно уменьшается количество фосфолипидов [4]. Одни ферменты требуют присутствия определенного фосфолипида – обладают абсолютной специфичностью, другие – частичной, и их активность регулируется группой фосфолипидов. Так, наличие фосфатидилсерина оказывает значительное влияние на активность Na-K-АТФ-азы, моноаминоксидазы митохондрий и пируватдегидрогеназы. Активность цитохрома Р-450 определяет фосфатидилхолин, глюкозо-6-фосфатазы – фосфатидилэтаноламин [8, 9], от соотношения фосфатидилэтаноламин/фосфатидилхолин и насыщенности жирных кислот в мембране зависит активность ферментов дыхательной цепи [2]. Постоянство состава фосфолипидов в мембранах человека имеет генетическую основу. Они выполняют функции связующего звена между мембранными рецепторами и системой аденилатциклаз, участвуют в функционировании клетки,

изменяют подвижность рецепторов или даже выполняют их роль [10].

На плазматической мембране лимфоцитов экспрессировано большое количество рецепторов [2, 3]. Они необходимы при взаимодействии различных клеток иммунной системы для выполнения уникальной функции лимфоцитов – распознавания «своего и чужого». На уровне мембраны происходит «узнавание» антигена, формируется сигнал, который включает изменения внутриклеточного метаболизма и приводит к активации их пролиферации и дифференцировки [3, 10]. Рецепторный аппарат лимфоцитов обеспечивает взаимодействие клеток иммунной системы, согласованность ее работы с другими системами организма. Подтверждена связь между мембранными липидами и способностью лимфоцитов реагировать на внешние сигналы.

Липиды определяют одно из важнейших свойств мембран – текучесть, которая зависит от соотношения холестерина и фосфолипидов. Избыток холестерина повышает вязкость липидного бислоя, влияет на функциональное состояние клеток, что проявляется в изменении активности в них ферментов, например, снижает активность Na-K-АТФаз [13]. Количество холестерина в мембранах связано с уровнем в плазме крови липопротеидов, причем липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) экстрагируют холестерин из мембран, а липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) способствуют его внедрению в мембраны [4]. Например, при генерализованной гнойно-хирургической инфекции концентрации холестерина, ЛПВП, апопротеинов А и В в сыворотке снижаются. Это способствует накоплению холестерина в лимфоцитах, увеличению вязкости липидного бислоя мембран [4] и ограничению реакции клеток на внешний сигнал.

Изменения свойств мембран за счет липидного бислоя приводят к нарушениям их работы, дезорганизации жизнедеятельности клеток, затем к заболеваниям. К механизмам нарушения функции мембраны при патологии относятся: перекисное окисление липидов, активация мембранных фосфолипаз, адсорбция чужеродных белков и осмотическое растяжение. Одним из механизмов защиты мембран является накопление в их липидном бислое холестерина, повышающего их вязкость и прочность.

## Выводы

Таким образом, проявление в полном объеме функциональных возможностей лимфоцитов в распознавании антигена и формировании иммунного ответа происходит при соответствующем состоянии их внутриклеточного метаболизма и клеточных мембран. Однако комплексного изучения этих параметров в сопоставлении с продукцией клетками цитокинов и иммунным статусом больных с патологией органов дыхания не проводилось. Результаты исследований с использованием указанного методического подхода при различных по своему патогенезу заболеваниях – гнойно-воспалительном и аллергическом заболеваниях легких – позволят уточнить механизмы их развития и обосновать возможную коррекцию лечения.

## Список литературы

1. Агарков А.А. Глутатионредуктаза и окислительный стресс. Очистка, каталитические свойства и регуляция активности / А.А. Агарков, Т.Н. Попова. – LAP LAMBERT Academic Publishing. – 2010. – 176 с.
2. Биохимия / под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 784 с.
3. Бурместер Г.Р. Наглядная иммунология / Г.Р. Бурместер, А. Пецутто. – М.: БИНОМ, 2007. – 320 с.
4. Изменение активности ферментов и показателей липидного состава лимфоцитов детей, больных хроническим вирусным гепатитом В / В.Г. Булыгин, Н.А. Аксенова, Г.В. Булыгин [и др.] // Сибирское мед. обозрение (г. Иркутск). – 2010. – № 2. – С. 33–36.
5. Патологическая физиология / под ред. проф. Н.Н. Зайко, проф. Ю.В. Быца. – МЕДпресс-информ, 2008. – 640 с.
6. Чернов Н.Н. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов / Н.Н. Чернов, Т.Т. Березов, Е.В. Калинина и др. // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2010. – № 3. – С. 46–54.
7. Чеснокова Н.П. Типовые патологические процессы. – Саратов: Изд-во Саратовского медицинского университета, 2008. – 680 с.
8. Frederic P. Miller Glucose 6-Phosphate / P. Miller Frederic. – Iphascript publishing. – 2010. – 80 p.
9. Glucose-6-phosphate dehydrogenase-dependent hydrogen peroxide production is involved in the regulation of plasma membrane H<sup>+</sup>-ATPase and Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter protein in salt-stressed callus from *Carex moorcroftii* / J. Li, G. Chen, X. Wang, Y. Zhang // *Physiologia Plantarum*. – 2011. – Vol. 141, № 3. – P. 239–250.
10. Marelli-Berg, F.M. Molecular mechanisms of metabolic reprogramming in proliferating cells: implications for T-cell-mediated immunity / F.M. Marelli-Berg, H. Fu, C. Mauro // *Immunology*. – 2012 Aug. – № 136(4). – P. 363–9.
11. Pearce, E.L. Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function / E.L. Pearce, M.C. Poffenberger, C.H. Chang // *Science*. – 2013. – Oct 11. – P. 342(6155)–1242454.
12. Russell, J. Glutamate dehydrogenase I // Jesse Russell, Ronald Cohn. – Bookvika publishing. – 2013. – 107 p.
13. Russell J. NADH dehydrogenase // Jesse Russell, Ronald Cohn. – Bookvika publishing. – 2013. – 120 p.

## References

1. Agarkov A.A. Glutationreduktaza i oksidativnyj stress. Očistka, katalitičeskie svoystva i reguljacija aktivnosti / A.A. Agarkov, T.N. Popova. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2010. 176 p.
2. Biohimija / pod red. E.S. Severina. M.: GJeOTAR-MED, 2004. 784 p.
3. Burmester G.R. Nagljadnaja imunologija / G.R. Burmester, A. Pecutto. M.: BINOM, 2007. 320 p.
4. Izmenenie aktivnosti fermentov i pokazatelej lipidnogo sostava limfocitov detej, bolnyh hroničeskim virusnym gepatitom V / V.G. Bulygin, N.A. Aksenova, G.V. Bulygin [i dr.] // Sibirskoe med. obozrenie (g. Irkutsk). 2010. no. 2. pp. 33–36.
5. Patologičeskaja fiziologija / pod red. prof. N.N. Zajko, prof. Ju.V. Bycja. MEDpress-inform, 2008. 640 p.
6. Chernov H.H. Sovremennye predstavlenija ob antioksidantnoj roli glutaciona i glutacionzavisimyh fermentov / H.H. Chernov, T.T. Berezov, E.V. Kalinina i dr. // Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk. 2010. no. 3. pp. 46–54.
7. Chesnokova N.P. Tipovye patologičeskie processy. Saratov: Izd-vo Saratovskogo medicinskogo universiteta, 2008. 680 p.
8. Frederic P. Miller Glucose 6-Phosphate / P. Miller Frederic. Iphascript publishing. 2010. 80 p.
9. Glucose-6-phosphate dehydrogenase-dependent hydrogen peroxide production is involved in the regulation of plasma membrane H<sup>+</sup>-ATPase and Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter protein in salt-stressed callus from *Carex moorcroftii* / J. Li, G. Chen, X. Wang, Y. Zhang // *Physiologia Plantarum*. 2011. Vol. 141, no. 3. pp. 239–250.
10. Marelli-Berg, F.M. Molecular mechanisms of metabolic reprogramming in proliferating cells: implications for T-cell-mediated immunity / F.M. Marelli-Berg, H. Fu, S. Mauro // *Immunology*. 2012 Aug. no. 136(4). pp. 363–9.
11. Pearce, E.L. Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function / E.L. Pearce, M.C. Poffenberger, C.H. Chang // *Science*. 2013. Oct 11. pp. 342(6155)–1242454.
12. Russell, J. Glutamate dehydrogenase 1 // Jesse Russell, Ronald Cohn. Bookvika publishing. 2013. 107 p.
13. Russell J. NADH dehydrogenase // Jesse Russell, Ronald Cohn. Bookvika publishing. 2013. 120 p.

## Рецензенты:

Мартынова Г.П., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск;

Бакшеева С.С., д.б.н., доцент, директор ИПКВК, Красноярский аграрный университет, г. Красноярск.