

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОК КРОВИ И МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

^{1,2}Захарченко М.В., ¹Косякова Н.И., ²Кондрашова М.Н.

¹Больница ПНЦ РАН, г.Пушчино

²Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г.Пушчино

STUDY OF BLOOD CELLS AND MITOCHONDRIAL ENZYMES FOR THE DIAGNOSIS OF THE PATHOLOGY OF ENERGY METABOLISM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

^{1,2}Zakharchenko M.V., ¹Kosyakova N.I., ²Kondrashova M.N.

¹Hospital PSC RAS, Pushchino

²Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino

Одной очень важной проблемой практического здравоохранения стала проблема хронических заболеваний бронхов и легких [1, 2], где одним из ведущих факторов патогенеза хронического воспаления является окислительный стресс [3, 4, 5]. Работами Кондрашовой М.Н., Сухорукова В.С. [6, 7] показано, что окислительный стресс связан с активностью митохондрий и с деятельностью общих физиологических систем регуляции. Симпатическая регуляция определяется митохондриями через янтарную кислоту (ЯК) и фермент, ее окисляющий – сукцинатдегидрогеназу (СДГ). Симпатическая гиперактивация приводит к дисбалансу между процессами катаболизма и восстановительными биосинтетическими процессами и это формирует дополнительный порочный метаболический круг развития патологического процесса на уровне клеточного дыхания. Особенно выражены такие нарушения при хронических респираторных заболеваниях, что и послужило целью настоящего исследования [8, 9, 10, 11].

Цель: Изучить показатели активности митохондриального фермента - сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и фермента гликолиза - лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у пациентов с atopической бронхиальной астмой (АБА).

Материалы и методы: Под динамическим наблюдением в течение 12 месяцев находились 74 пациента (м.-44 и ж.-30) с верифицирован-

ным диагнозом АБА, среднетяжелой, персистирующей. В течение последнего года все больные сохраняли хороший контроль над симптомами АБА на фоне терапии ДДБА/ИГКС. До назначения ДДБА/ИГКС приступы удушья были до 3-4 раз в месяц; базисная терапия проводилась не регулярно, чаще монотерапией ИГКС. Отмечалось снижение переносимости физических нагрузок. Объем форсированного выдоха $64,9 \pm 11,6\%$ D. Суточная вариация пиковой скорости $27,9 \pm 8,1$. Приступы купировались бронхолитиками (в ингаляциях), по показаниям назначались глюкокортикостероиды парентерально. Сопутствующие аллергические заболевания регистрировались у 53 пациентов (71,6%). Сенсибилизация к бытовым аллергенам - у 22 (29,7%) больных, к пыльцевым - у 19 (25,7%) и грибковым аллергенам - у 11 (14,8%) пациентов. Средний возраст - $44,2 \pm 6,2$ г. (16-72). По длительности заболевания больные распределились следующим образом: до 5 лет - 6 больных (8,1), 5-10 лет - 18 больных (24,3%), 11-15 лет - 34 больных (45,9%), свыше 15 лет - 16 больных (21,6%). Из общего числа больных курящих было 37 человек (70,2%), м.-26 (59,4%), ж.-11 (29,8%). Индекс массы тела $34,2 \pm 8,2$ (18,6 - 39,7). Пациенты 1гр. (n=38) получали салметерол/флутиказона пропионат (С/ФП) в режиме постоянного дозирования и 2гр. (n=36) форматерол/будесонид (Ф/БД) - в режиме гибкого дозирования. При обострении

пациенты пользовались β 2-агонистами короткого действия. Обострения на фоне лечения ДДБА/ИГКС отсутствовали, отсутствовали так же ночные симптомы АБА, регистрировались только редкие приступы в дневное время (менее 2 за неделю), которые быстро купировались β 2-агонистами короткого действия. Активность митохондриального фермента (СДГ) и фермента гликолиза (ЛДГ) изучались у пациентов 1 и 2 групп, контрольную группу составили практически здоровые ($n=10$) - 3гр. Для измерения уровня митохондриальных ферментов использовался оригинальный цитобиохимический метод [12], позволяющий оценить активность митохондрий и гликолиза в лимфоцитах крови пациентов. Метод базируется на принципах сохранения целостности митохондриальной сети в лимфоцитах, что не удается достичь другими биохимическими исследованиями.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0. Различия показателей считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии С/ФП наблюдалось повышение активности СДГ ($p < 0,05$) и они были выше по сравнению с остальными группами. В группе пациентов с базисной терапией Ф/БД активность СДГ превышала значения контрольной группы ($p > 0,02$), но были ниже, чем в группе С/ФП. Активность фермента гликолиза была выше у пациентов 1гр 2. Через 2 месяца отмечено постепенное снижение активности СДГ в 1гр. и снижение активности ЛДГ во всех группах, что указывало на более глубокие нарушения энергетического обмена. Режим дозирования так же влиял на активность митохондриальных ферментов. Так, у пациентов 1гр. эти нарушения были менее выражены. При анализе показателей активности митохондриального фермента СДГ и фермента гликолиза - ЛДГ у пациентов АБА в зависимости от длительности заболевания было установлено, что у пациентов с длительностью аллергического воспаления до 10 лет, не зависимо от проводимой терапии, уже выявлялись нарушения их активности: средние значения активности СДГ составили $1,7 \pm 0,28$ и одновременно самые высокие значения ЛДГ - $11,6 \pm 2,1$ ($p < 0,05$). В контрольной группе - СДГ - $1,1 \pm 0,14$ и ЛДГ - $8,9 \pm 1,2$ ($p < 0,05$) Такие значения

всегда настораживают, так как высок риск, когда активация может перейти в гиперактивацию и в дальнейшем в ингибирование, что и наблюдалось у пациентов, имеющих длительность аллергического воспаления более 10 лет. Была выявлена значительная активация дыхания (активность СДГ) со снижением гликолиза (активность ЛДГ), которое может отражать ослабление восстановительных биосинтетических процессов. Такая активация СДГ, а, следовательно, и активация адренергической системы может быть следствием более выраженной гипоксии. Соотношение ЛДГ/СДГ (эффект Варбурга) позволил выявить самые начальные проявления нарушений энергетического баланса, который изменятся даже при незначительном повышении активности СДГ.

Таким образом, митохондриальные ферменты лимфоцитов отражают снижение энергетического обмена у пациентов АБА, а соотношение ЛДГ/СДГ оказалось более чувствительным показателем изменений энергетического обмена. Кроме того, активность СДГ и соотношение ЛДГ/СДГ зависели от режима дозирования и длительности аллергического воспаления. Использование разработанного чувствительного метода комплексной оценки функционального состояния организма в клинической практике расширит возможности применения результатов фундаментальных исследований в области медицины и физиологии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Чучалин А.Г. Пульмонология: Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2014, С.800.
2. Курбачева О.М. Бронхиальная астма. Что можно сделать для достижения контроля заболевания // Практическая медицина. 2012. № 6 (61).
3. Phielix E. and Mensink M. Type 2 diabetes mellitus and skeletal muscle metabolic function // *Physiol Behav.* 2008. Vol. 94(2). P. 252 - 258.
4. Bowler R.P. Oxidative stress in the pathogenesis of asthma // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004. Vol. 4(2). P. 116-122.
5. Chung K.F. Molecular mechanisms of oxidative stress in airways and lungs with reference to asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010. № 1203. P. 85-91.
6. Кондрашова М.Н. Взаимодействие метаболической и гормональной регуляции (биоэнергетические аспекты) // Регуляторы энергетического обмена. IX-ый Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство»; под ред. В.А. Хазанова. 2002. С. 16-25.

7. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.:ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. 288 с.
8. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина: проблемы и задачи // Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012. Т. 57. № 4(2). Р. 4-13.
9. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G. et al. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J Allergy Clin Immunol. 2015. Vol. 136 (3). Р. 769–780
10. Kramer P.A., Ravi S., Chacko B. et al. Review of the mitochondrial and glycolytic metabolism in human platelets and leukocytes: Implications for their use as bioenergetic biomarkers // RedoxBiology. 2014. Vol. 2. P.206–210.
11. Maynard S., Keijzers G., Gram M. et al. Relationships between human vitality and mitochondrial respiratory parameters, reactive oxygen species production and dNTP levels in peripheral blood mononuclear cells // Aging (AlbanyNY). 2013.
12. Патент Кондрашова М.Н., ОАО ДИОД, Захарченко М.В., Хундерякова Н.В., Маевский Е.И. Пат. № 2007143021/15 (047111). Россия. Цитобиохимический способ определения активности сукцинатдегидрогеназы, окисления эндогенной янтарной кислоты, сигнального действия микромолярных концентраций янтарной кислоты, его применение для количественной оценки уровня адренергической регуляции в организме, среда и набор для осуществления способа. 23 Бюллетень Роспатента. 20.08.2009, №2364868.

СПЕКТР И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИГЛИКАНОВЫХ АНТИТЕЛ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ ПРИ РАЗВИТИИ БОЛЬШИХ АКУШЕРСКИХ СИНДРОМОВ, СВЯЗАННЫХ С ДЕФЕКТАМИ ПЛАЦЕНТАЦИИ

Зиганшина М.М.¹, Шилова Н.В.^{2,4}, Хасбиуллина Н.Р.^{2,4}, Ракитько А.С.^{3,4}, Тютюнник Н.В.¹, Мантрова Д.А.¹, Кан Н.Е.¹, Тютюнник В.Л.¹, Бовин Н.В.², Сухих Г.Т.¹

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

²ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

⁴ООО «Семiotics», Москва

SPECTRUM AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ANTI-GLYCAN ANTIBODIES DETECTED WITH THE DEVELOPMENT OF GREAT OBSTETRIC SYNDROME RELATED TO DEFECTS OF PLACENTATION

Ziganshina M.M.¹, Shilova N.V.², Khasbiullina N.R.², Rakitko A.S.³, Tyutyunnik N.V.¹, Mantrova D.A.¹, Kan N.E.¹, Tyutyunnik V.L.¹, Bovin N.V.², Sukhikh G.T.¹

¹Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²M.M. Shemyakin and Y.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Moscow

³M.V. Lomonosov Moscow State University, Department of Mechanics and Mathematics, Moscow

⁴ООО «Semiotics», Moscow

Большие акушерские синдромы являются важнейшей проблемой современного акушерства, поскольку связаны с высоким уровнем материнской и перинатальной заболеваемости и

смертности и развитием осложнений в послеродовом и постнатальном периоде [1]. Общепризнано что ключевыми звеньями патогенеза заболеваний данной группы являются дефекты плацентации,