Медицинская иммунология
2021, Т. 23, № 1,
стр. 107-116
© 2021, СПб РО РААКИ

Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya
2021, Vol. 23, № 1, pp. 107-116
© 2021, SPb RAACI

ЭНЗИМАТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГИИ

Лазарева А.М., Коленчукова О.А., Смирнова С.В.

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"», г. Красноярск, Россия

Резюме. Аллергия – значимая социально-экономическая проблема современности. Основой для развития аллергических заболеваний являются изменения иммунитета, структурно-функциональной единицей, которого является лимфоцит. Особенности иммунитета зависят не только от популяционного и субпопуляционного состава клеток иммунной системы, но и от интенсивности и специфики их внутриклеточного метаболизма. Интерес к исследованию внутриклеточного метаболизма лимфоцитов обусловлен масштабными энергетическими и пластические процессами, направленными на поддержание иммунного гомеостаза. Цель настоящего исследования: оценить состояние внутриклеточного метаболизма лимфоцитов периферической крови больных респираторной аллергией при различном генезе и уровне поражения дыхательных путей.

В исследовании приняли участие больные с различными клинико-патогенетическими вариантами респираторной аллергии (n = 152) в возрасте от 21 до 63 лет и практически здоровые доноры крови (n = 209), сопоставимые по полу и возрасту. В структуре патологии выделены: респираторная атопия (атопический риносинусит и атопическая бронхиальная астма) и респираторная псевдоатопия (полипозный риносинусит и астматическая триада. Диагностика аллергических заболеваний верхних отделов респираторного тракта осуществлялась при комплексном сотрудничестве аллерголога-иммунолога и оториноларинголога. Верификация бронхиальной астмы осуществлялась на основании критериев GINA (2014). Использованы стандартные общеклинические методы и специфическая аллергологическая диагностика: аллергологический анамнез, кожное prick-тестирование с неинфекционными аллергенами, определение уровней общего и специфических иммуноглобулинов Е методом иммуноферментного анализа. Показатели внутриклеточного метаболизма лимфоцитов периферической крови определяли биолюминесцентным методом с бактериальной люциферазой. Измеряли активность НАД(Ф)- и НА(Ф)Н-энзимов. Активность дегидрогеназ в лимфоцитах крови выражали в ферментативных единицах (1 Е = 1 мкмоль/мин) на 10^4 клеток. Установлены изменения активности внутриклеточных ферментов в лимфоцитах периферической крови в зависимости от генеза аллергического воспаления и уровня поражения респираторного тракта. При респираторной атопии (атопический риносинусит и атопическая бронхиальная астма), независимо от уровня аллергического воспаления респираторного тракта, активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов свидетельствует об усилении пластических процессов, которые наиболее выражены при атопической бронхи-

Адрес для переписки:

Лазарева Анна Михайловна
Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел./факс: 8 (391) 228-06-83.
E-mail: nuraaa@rambler.ru

Address for correspondence:

Lazareva Anna M.
Research Institute of Medical Problems of the North
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk,
Partizan Zheleznyak str., 3g.
Phone/fax: 7 (391) 228-06-83.
E-mail: nuraaa@rambler.ru

Образец цитирования:

А.М. Лазарева, О.А. Коленчукова, С.В. Смирнова «Энзиматическая характеристика лимфоцитов крови при различных клинико-патогенетических вариантах респираторной аллергии» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 1. С. 107-116.
doi: 10.15789/1563-0625-ECO-2120

© Лазарева А.М. и соавт., 2021

For citation:

A.M. Lazareva, O.A. Kolenchukova, S.V. Smirnova "Enzymatic characterization of blood lymphocytes in various clinical and pathogenetic variants of respiratory allergy", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 1, pp. 107-116.
doi: 10.15789/1563-0625-ECO-2120

DOI: 10.15789/1563-0625-ECO-2120

альной астме. При респираторной псевдоатопии (полипозный риносинусит и астматическая триада) метаболические изменения лимфоцитов свидетельствуют в пользу активизации как пластических, так и энергетических процессов, интенсивность которых снижается при астматической триаде. Независимо от генеза аллергического воспаления респираторного тракта определена низкая активность ферментов НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы и НАДН-зависимой лактатдегидрогеназы при аллергическом воспалении верхних отделов респираторного тракта (атопический риносинусит и полипозный риносинусит), активность которой статистически значимо выше при бронхиальной астме (атопическая бронхиальная астма и астматическая триада).

Ключевые слова: атопический риносинусит, полипозный риносинусит, атопическая бронхиальная астма, астматическая триада, лимфоциты, внутриклеточный метаболизм

ENZYMATIC CHARACTERIZATION OF BLOOD LYMPHOCYTES IN VARIOUS CLINICAL AND PATHOGENETIC VARIANTS OF RESPIRATORY ALLERGY

Lazareva A.M., Kolenchukova O.A., Smirnova S.V.

Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Allergy is a sufficient social and economic issue of modern times. Altered immunity in allergic disorders is based, mainly, on the lymphocyte disturbances.

Immune characteristics depend both on populations and subpopulational profile of immune cells, and on intrinsic intensity and specific features of theirintracellular metabolism. Interest to studies of intracellular metabolism of lymphocytes id determined by high-scale energetic and plastic processes aimed for support of immune homeostasis. The aim of this study was to evaluate the state of intracellular metabolism in peripheral blood lymphocytes from the patients with respiratory allergies of different genesis and respiratory affection.

The study included patients with various clinical variants of respiratory allergy (n = 152) at the age of 21 to 63 years old, and virtually healthy blood donors (n = 209), comparable for age and sex. Within these cohorts, we have separately analyzed, e.g., respiratory atopy (atopic rhinosinusitis and atopic bronchial asthma), as well as respiratory pseudoatopy (polypous rhinosinusitis and asthmatic triad). Allergic disorders of upper respiratory ways were diagnosed in a complex clinical examination by allergologist/immunologist and otorhinolaryngologists. Bronchial asthma verification was based on current GINA criteria (2014). We used m standard common clinical methods and specific allergological diagnostics, e.g., allergological anamnesis, skin prick tests, with different non-infectious allergens, measurement of total and specific IgE's with ELISA method. The parameters of intracellular metabolism of peripheral blood lymphocytes were determined with bioluminescent technique with bacterial luciferase. Actifity of NAD(P) and NAD(P)H enzymes was measured. Dehydrogenase activities in lymphocytes were expressed as enzyme un its (EU, 1 unit = 1 mcmol/min) per 10^4 cells.

Certain changes of intracellular activities in peripheral lymphocytes are revealed, dependent on genesis and origin of allergic inflammation, and affection level of respiratory ways. In respiratory atopy (atopic rhinosinusitis and atopic bronchial asthma), irrelevant on the level of respiratory affection, the activities of intracellular enzymes suggest increased plastic processes that are maximally pronounced in atopic bronchial asthma. In respiratory pseudoatopy (polypous rhinosinusitis and asthmatic triad) the metabolic changes of lymphocytes presume activation of both plastic and energetic processes, with decreased intensity in asthmatic triad condition. Independent on genesis of respiratory allergic inflammation, we have determined low activity of NAD(P)-dependent glutamate dehydrogenase, and NAD(H)-dependent lactate dehydrogenase in allergic inflammation of upper respiratory ways (atopic rhinosinusitis and polypous). Its activity is statistically higher in bronchial asthma (atopic bronchial asthma and asthmatic triad.

Keywords: atopic rhinosinusitis, polypous rhinosinusitis, atopic bronchial asthma, asthmatic triad, lymphocytes, intracellular metabolism

Введение

Аллергические заболевания являются значимой социально-экономической проблемой. Большой удельный вес среди них занимают аллергические болезни респираторного тракта, такие как риносинусит и бронхиальная астма [1, 6, 9].

Изменения в работе иммунной системы организма являются основой для развития аллергических патологий [4, 5, 8]. Известно, что реактивной клеткой иммунитета является лимфоцит. Исследования внутриклеточного метаболизма лимфоцитов интересны тем, что в этой популяции клеток масштабно идут как энергетические, так и пластические процессы, в частности синтез антител. Особенности реагирования иммунной системы зависят не только от популяционного и субпопуляционного состава клеток самой иммунной системы, но и от интенсивности и специфики их внутриклеточного метаболизма [2, 7, 15]. Есть данные как об увеличении внутриклеточной энзиматической активности лимфоцитов при острых заболеваниях, так и о снижении ее при хронических процессах [4, 5, 13]. Для системы внутриклеточного метаболизма клетки характерна четко слаженная координация поступления субстратов и интермедиатов с целью сохранения нормального функционирования организма [10, 18].

Оксидоредуктазы играют важную роль для оценки внутриклеточного метаболизма клетки. Это можно объяснить тем, что главными переносчиками электронов являются пиридиновые нуклеотиды, соответственно, они принимают важное участие во внутриклеточной биоэнергетике [20, 27]. Еще одна важная функция дегидрогеназ – это обеспечения адаптационных процессов за счет регуляции катаболических и анаболических процессов в клетке [3, 15, 17]. Изучение внутриклеточного метаболизма популяции лимфоцитов является перспективным с позиции персонифицированного подхода к метаболической иммунокоррекции.

Цель настоящего исследования – оценить состояние внутриклеточного метаболизма лимфоцитов периферической крови больных респираторной аллергией при различном генезе и уровне поражения дыхательных путей.

Материалы и методы

В нашем исследовании приняли участие больные с различными клинико-патогенетическими вариантами респираторной аллергии (n = 158) в возрасте от 21 до 63 лет (средний возраст пациентов составил 31,7±2,2 лет) и практически здоровые доноры крови (группа контроля, n = 209), сопоставимые по полу и возрасту. Протокол обследования был утвержден комитетом биомедицинской этики НИИ МПС. Получено письменное информированное согласие на проведение исследования от всех участников. Тип исследования – «случай-контроль».

В структуре патологии выделены клинико-патогенетические варианты респираторной аллергии с учетом классификации аллергии по патогенезу [13]: респираторная атопия (атопический риносинусит, АР, n = 28; атопическая бронхиальная астма, АБА, n = 28) и респираторная псевдоатопия (полипозный риносинусит, ПРС, n = 68; астматическая триада, АТ, n = 28). Диагностика аллергических заболеваний верхних отделов респираторного тракта осуществлялась при комплексном сотрудничестве аллерголога-иммунолога и оториноларинголога. Верификация бронхиальной астмы осуществлялась на основании критериев GINA (2014). При постановке диагнозов аллергических заболеваний применены общепринятые клинические методики и специфическая аллергологическая диагностика: сбор аллергологического анамнеза, кожные прик-тесты с неинфекционными аллергенами, определение концентрации общего и специфических иммуноглобулинов Е в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Показатели внутриклеточного метаболизма лимфоцитов крови определяли биолюминесцентным методом с бактериальной люциферазой. Для выделения мононуклеаров использовали цельную гепаринизированную кровь в градиенте плотности фиколл-верографина (р = 1,077 г/см^3). Для контроля морфологии взвеси лейкоцитов измеряли чистоту выхода лимфоцитов (не менее 97%). Для биолюминесцентной методики использовали 1 миллион выделенных лимфоцитов. Этим методом измеряли активность НАД(Ф)- и НА(Ф)Н-энзимов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), 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). Внутриклеточная активность оксидоредуктаз в лимфоцитах крови измеряли в ферментативных единицах (1 Е = 1 мкмоль/мин) на 10^4 клеток [11].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., 2004). Описание выборки произведено с подсчетом медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей – Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$). Нормальность распределения проверена с использованием метода Колмагорова–Смирнова. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. В данном исследовании при проверке статистических гипотез критический уровень значимости равен 0,05.

Результаты

Определены как общие, так и специфические изменения показателей внутриклеточного метаболизма лимфоцитов крови у пациентов с разными патогенетическими вариантами респираторной аллергии с учетом генеза воспаления и уровня поражения дыхательных путей.

Общими особенностями изменения внутриклеточного метаболизма лимфоцитов при риносинуситах, независимо от генеза аллергического воспаления, установлены статистически значимо высокая активность НАДФ-МДГ и НАДФ-ИЦДГ относительно группы контроля (табл. 1).

При бронхиальной астме, независимо от генеза аллергического воспаления, установлены высокая активность Г6ФДГ, ГР, НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ, НАДФ-МДГ и НАДФ-ГДГ относительно группы контроля. При этом активность ГР и НАДН-ЛДГ статистически значимо выше при АБА относительно АТ (табл. 1).

Общей особенностью внутриклеточного метаболизма лимфоцитов при респираторной атопии независимо от уровня аллергического воспаления респираторного тракта (АР и АБА) является статистически значимо высокая активность НАДФ-МДГ относительно группы контроля. При атопическом риносинусите установлена статистически значимо высокая активность НАД-ЛДГ, НАД-ИЦДГ, НАДФ-ИЦДГ и НАДФН-ГДГ и низкая активность НАДН-ГДГ и НАДФН-ГДГ относительно группы контроля. В группе больных атопической бронхиальной астмой установлена статистически значимо высокая активность Г6ФДГ, НАДН-МДГ и НАДН-ГДГ относительно группы контроля.

Выявлены особенности внутриклеточного метаболизма лимфоцитов с учетом уровня поражения респираторного тракта при атопии. Определена статистически значимо высокая активность НАДН-ЛДГ, НАДН-ГДГ и НАДФН-ГДГ при АБА относительно группы АР и группы контроля.

При респираторной псевдоатопии, независимо от уровня поражения дыхательных путей (ПРС и АТ), показана статистически значимо высокая активность ферментов пентозофосфатного пути – Г6ФДГ и НАДН-МДГ, относительно группы контроля.

При полипозном риносинусите определена статистически значимо высокая активность Г6ФДГ, НАД-МДГ, НАДН-МДГ и НАД-ИЦДГ относительно группы контроля.

В группе больных астматической триадой определена статистически значимо высокая активность НАДФ-МДГ, ГР и НАДН-ГДГ относительно группы контроля.

Активность НАДН-ЛДГ и НАДФ-ГДГ в группе АТ статистически значимо выше относительно группы ПРС и группы контроля.

Энзиматическими особенностями лимфоцитов при бронхиальной астме с учетом разделения респираторной аллергии по генезу аллергического воспаления дыхательных путей стала высокая активность ГР, НАДН-ЛДГ и НАДФ-ГДГ при АБА относительно АТ. При этом активность обратной лактатдегидрогеназы (НАДН-ЛДГ) статистически значимо выше при обеих формах бронхиальной астмы (АБА и АТ) относительно риносинусита соответствующего генеза и группы контроля.

Обсуждение

Проведенное исследование показало те или иные изменения интенсивности энергетических и пластических процессов в лимфоцитах периферической крови при разных патогенетических вариантах аллергии дыхательных путей. Описание факта изменения активности внутриклеточного метаболизма лимфоцитов при воспалительных заболеваниях респираторного тракта встречается и в литературе. При этом результаты достаточно противоречивы, есть данные как об увеличении, так и об уменьшении метаболической активности лимфоцитов крови [16, 19, 24].

В настоящем исследовании показаны как общие, так и специфические изменения метаболизма лимфоцитов периферической крови в зависимости от клинико-патогенетического варианта респираторной аллергии.

Так, общими особенностями энзиматической активности лимфоцитов при аллергических риносинуситах, независимо от генеза воспаления (АР и ПРС), является высокая интенсивность работы цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), о чем свидетельствует повышение активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ: малатдегидрогеназы и

ТАБЛИЦА 1. АКТИВНОСТЬ НАД(Ф)Н-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ В ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГИИ, Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$)

TABLE 1. CONCENTRATION OF NAD(P)H-DEPENDENT DEHYDROGENASES IN PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES N VARIOUS CLINICAL AND PATHOGENETIC VARIANTS OF RESPIRATORY ALLERGY, Me ($Q_{0.25}$-$Q_{0.75}$)

Активность фермента, мкЕ Activity of the enzyme, mkE	**Контроль** Control	**ПРС** PRS	**АТ** AT	**АР** AR	**АБА АВА**
	1 N = 209	**2 N = 68**	**3 N = 28**	**4 N = 28**	**5 N = 28**
НАД-зависимые дегидрогеназы NAD-dependent dehydrogenases					
Г6ФДГ G6FDG	0,96 (0,00-3,94)	4,60 (0,19-14,00) p_1 = 0,020	3,66 (0,25-19,64) p_1 = 0,014	(0,00-0,00)	10,30 (2,88-45,61) p_1 < 0,001
Г3ФДГ G3FDG	0,74 (0,00-1,76)	0,05 (0,00-2,19)	0,17 (0,00-0,79)	0,09 (0,00-1,63)	2,45 (0,00-15,43)
ЛДГ LDH	13,19 (1,54-51,32)	14,60 (4,30-75,88)	16,15 (2,89-105,88)	61,77 (22,64-98,37) p_1 = 0,027	12,98 (1,04-92,60)
МДГ MDH	1,26 (0,00-13,31)	14,31 (5,81-44,26) p_1 < 0,001	10,02 (0,22-20,66)	15,46 (0,27-96,63)	5,72 (0,34-19,61)
НАД-ГДГ NAD-GDG	0,56 (0,01-3,82)	2,16 (0,00-34,48)	0,68 (0,19-1,87)	13,70 (1,23-59,60)	0,66 (0,07-16,19)
ГР GR	1,02 (0,00-7,18)	1,49 (0,00-11,08)	5,71 (1,82-16,95) p_1 = 0,030	0,17 (0,00-3,63)	5,81 (2,81-28,09) $p_{1,4}$ < 0,001
НАДИЦДГ NADICDG	0,00 (0,00-6,85)	0,00 (0,00-2,15)	0,01 (0,00-1,05)	2,51 (0,00-32,24)	0,83 (0,00-8,38)
НАДН-зависимые дегидрогеназы NADH-dependent dehydrogenases					
НАДН-ЛДГ NADH-LDG	0,00 (0,00-11,15)	5,89 (0,00-39,52)	35,22 (14,14-116,20) p_1 < 0,001 p_2 = 0,018	9,29 (0,00-37,42)	41,77 (14,67-103,08) $p_{1,4}$ < 0,001
НАДН-МДГ NADH-MDG	11,69 (3,67-44,62)	41,13 (11,73-106,92) p_1 = 0,011	78,74 (2,80-156,94) p_1 < 0,05	27,16 (5,53-60,67)	39,20 (21,57-124,68) $p_{1,4}$ < 0,001
НАДН-ГДГ NADH-GDG	5,21 (0,07-12,88)	12,06 (0,58-66,59)	5,47 (0,83-68,48)	0,1 (0,00-0,32) p_1 < 0,05	7,67 (1,11-30,31) p_1 < 0,05
НАДФ-зависимые дегидрогеназы NADP-dependent dehydrogenases					
НАДФИЦДГ NADP-ICDG	1,35 (0,00-4,98)	1,66 (0,27-6,07)	0,34 (0,00-1,61)	14,38 (1,26-33,42) p_1 = 0,019	0,73 (0,00-4,12)
НАДФ-МДГ NADP-MDG	0,04 (0,00-1,77)	0,21 (0,00-36,92) p_1 < 0,05	0,49 (0,00-64,22)	7,94 (0,20-35,06) p_1 < 0,001	14,32 (0,02-59,40) p_1 < 0,001
НАДФ-ГДГ NADP-GDG	0,13 (0,00-1,63)	0,00 (0,00-0,39)	0,97 (0,27-8,12) p_1 < 0,05 p_2 < 0,001	0,00 (0,00-9,90)	1,96 (0,19-62,62) p_1 < 0,001 p_2 < 0,05
НАДФН-зависимые дегидрогеназы NADPH-dependent dehydrogenases					
НАДФН-ГДГ NADPH-GDG	50,40 (2,07-90,69)	7,77 (1,03-61,34)	9,38 (1,99-44,93)	8,57 (0,98-14,98) p_1 < 0,05	7,81 (1,52-43,21)

Примечание. Статистически значимые различия: P_1 – с группой контроля; P_2 – с группой ПРС; P_3 – с группой АТ; P_4 – с группой АР.

Note. Statistically significant differences: P_1, with control group; P_2, with a group of PRS; P_3, with a group of AT; P_4, with AP group.

изоцитратдегидрогеназы, относительно группы контроля.

Активность НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ, НАДФ-МДГ и НАДФ-ГДГ статистически значимо выше при бронхиальной астме, независимо от генеза воспаления (АБА и АТ), относительно группы контроля. Повышение активности глутатионредуктазы свидетельствует об усилении антиоксидантной активности. ГР находится в кофакторной взаимосвязи с Г6ФДГ и, помимо организации антиоксидантной протекции клеток, осуществляет перенос аминокислот. Повышение активности Г6ФДГ может быть следствием активации НАДН-МДГ. Повышение активности ключевого фермента малат-аспартатного шунта НАДН-МДГ говорит об интенсивном обмене коферментами между различными компартментами лимфоцитов и об усилении энергетических процессов. Активация энзима НАДН-МДГ имеет двоякое значение. Этот энзим усиливает поступление метаболитов обмена аминокислот в реакции цикла трикарбоновых кислот и нейтрализует большие количества оксалоацетата, которые, в свою очередь, могут ингибировать фермент сукцинатдегидрогеназу [17, 21, 26].

Особенностью для атопии, независимо от уровня поражения респираторного тракта, стала высокая активность НАДФ-МДГ относительно группы контроля. Повышение активности НАДФ-МДГ (малик-фермент), катализирующего превращение малата в пируват с образованием НАДФН, который может вырабатываться и в ходе окислительно-восстановительных реакциях пентозофосфатного пути катаболизма глюкозы, говорит об усилении пластических процессов [28]. Оценка уровней активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови установила высокую активность начального энзима цикла Кребса – изоцитратдегидрогеназы и конечного – малатдегидрогеназы при АР относительно группы контроля. Также при атопическом риносинусите мы наблюдаем интенсификацию пластических процессов за счет высокой активности фермента НАД-зависимой лактатдегидрогеназы, источника пирувата (который далее может превратиться в ацетил-Коа – основной субстрат для цикла Кребса) и НАДН, необходимого для биосинтеза различных органических веществ [3]. Повышение активности прямой ЛДГ, вероятно, полностью компенсирует недостаточность процессов гликолиза при АР, что подтверждено активацией главных энзимов в цикле лимонной кислоты – МДГ и НАДИЦДГ. Подобные результаты описаны и в литературе [21, 24]. Об усилении пластических процессов в группе АР свидетельствует высокая активность лимитирующего фермента Кребса – НАДФ-изоцитратдегидрогеназы, так как образовавшая при гликолизе молекула ацетил-КоА с энергетического пути может перейти на синтез липидов и их отложения в депо [28]. Низкая активность глутаматдегидрогеназы при АР и его высокая активность в группе АБА относительно группы контроля указывает на усиление пластических процессов при атопии по мере прогрессирования патологии от риносинусита к бронхиальной астме [12]. ГДГ катализирует обратимую реакцию превращения L-глутаминовой кислоты в α-кетоглутаровую. ГДГ занимает важное значение не только в белковом обмене, где глутаминовая кислота в ходе реакции переаминирования играет центральное значение, но также и в метаболизме жиров и углеводов. Глутаминовая кислота участвует в этапах ката- и анаболизма жиров и углеводов через реакцию аминирования α-кетоглутаровой кислоты [22]. Таким образом, при атопическом риносинусите наблюдается усиление пластических процессов в лимфоцитах периферической крови. В свою очередь при АБА идет активация обменных процессов в лимфоцитах на фоне высокой активности Г6ФДГ, НАДН-МДГ и НАДН-ГДГ. Высокая активность Г6ФДГ и малик-фермента говорит об интенсификации пластических процессов [17].

При псевдоатопии, независимо от уровня поражения респираторного тракта (ПРС и АТ), обнаружена высокая активность Г6ФДГ и НАДН-МДГ относительно группы контроля, характеризующих интенсивность пластического обмена. Отличительной особенностью респираторной псевдоатопии являются выраженные вспомогательные и шунтирующие реакции. Повышение активности Г6ФДГ – основного фермента пентозофосфатного пути окисления глюкозы – характеризует повышение пластических процессов [3, 26]. Увеличение активности энзима цикла Кребса – НАДН-МДГ – говорит о повышении энергетических процессов в лимфоцитах, интенсификации конечных этапов цикла, поскольку этот энзим регулирует поток субстратов и совместно с НАДН-ГДГ влияет на окислительное фосфорилирование [16, 25]. Малатдегидрогеназа принимает участие в реакциях азотистого обмена, а также участвует в работе малат-аспартатного водородного шунта митохондрий, когда от НАДН водород переносится в дыхательную цепь на внутренней мембране митохондрий [3]. Повышение активности МДГ при респираторной псевдоатопии является не только маркером пластического обмена, но следствием повышения энергического потенциала клетки. В

лимфоцитах периферической крови при усиленном выходе глюкозы в пентозофосфатный путь интенсивность реакций гликолитического пути превращения глюкозы будет снижена. В результате таких изменений становится ниже активность реакции анаэробной ЛДГ при усилении активности малик-фермента, контролирующего липиды (пластический обмен) и уровень активности НАДН-зависимой реакции МДГ, отражающей усиление объема продуктов катаболизма аминокислот в реакции цикла трикарбоновых кислот. В лимфоцитах крови при ПРС выявлена высокая активность изоцитратдегидрогеназы относительно группы контроля. Как известно, это основной и при этом лимитирующий фермент цикла трикарбоновых кислот, поэтому факт его высокой концентрации можно рассматривать как маркер интенсификации энергетических процессов [3, 22]. Высокая активность НАДН-ГДГ говорит об интенсивном транспорте аминокислот при развернутой астматической триаде – интенсификации энергетических процессов. Таким образом, при респираторной псевдоатопии наблюдается изменение внутриклеточной метаболомики лимфоцитов крови в сторону активации как пластических, так и энергетических процессов.

Энзиматическими особенностями лимфоцитов при бронхиальной астме стала высокая активность ГР, НАДН-ЛДГ и НАДФ-ГДГ при АБА относительно АТ, отражая доминирование пластических процессов при атопии [28]. Главной задачей энзима ЛДГ является регуляция цитоплазматического уровня НАД/НАДН [28]. Таким образом, низкая активность непрямой ЛДГ говорит о высоком насыщении энергетического потенциала клетки и отсутствии необходимости гликолиза как резервного механизма. Ферменты глутаматдегидрогеназы отвечают за перераспределение субстратного потока между пластическими и энергетическими процессами. Они координируют вспомогательные реакции цикла Кребса, и низкое их содержание при АТ (в совокупности с низким содержанием НАДН-ЛДГ) отражает богатые энергетические способности лимфоцитов крови при АТ относительно АБА. При этом установлено, что при увеличении площади аллергического воспаления респираторного тракта от риносинусита к бронхиальной астме необходимы дополнительные энергетические ресурсы, о чем свидетельствует высокая интенсивность анаэробного гликолиза.

Таким образом, в результате исследования установлены как схожие, так и различные характеристики энзиматической активности лимфоцитов периферической крови при разных патогенетических механизмах респираторной аллергии. При респираторной атопии (АР и АБА) определено увеличение активности пластических процессов (уровень активности энзимов возрастает при атопической бронхиальной астме). При респираторной псевдоатопии (ПРС и АТ) наблюдается активизация пластических и энергетических процессов (уровень ферментативной активности снижается при астматической триаде).

Дисбаланс в метаболизме лимфоцитов является следствием дуализма (двойного воздействия аллергенов и медиаторов аллергии) при атопии и монизма (только медиаторов аллергии) при псевдоатопии [13].

Список литературы / References

1. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В. Многоликий ринит: современный взгляд на диагностику и алгоритм лечения // Лечащий врач, 2018. № 4. С. 7-18. [Astafieva N.G., Kobzev D.Yu., Gamova I.V. The many faces of rhinitis: a modern look at the diagnosis and treatment algorithm. *Lechashchiy vrach = Attending Physician, 2018, no. 4, pp. 7-18.* (In Russ.)]

2. Башарина О.В., Артюхов В.Г., Коробкина И.А. Исследование активности митохондриальных ферментов лимфоцитов здоровых доноров и больных острым панкреатитом в условиях УФ-облучения // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация, 2018. № 2. С. 75-80. [Basharina O.V., Artyukhov V.G., Korobkina I.A. A study of the activity of mitochondrial lymphocyte enzymes in healthy donors and patients with acute pancreatitis under UV irradiation. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya = Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy, 2018, no. 2, pp. 75-80.* (In Russ.)]

3. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 1998. 704 с. [Berezov T.T., Korovkin B.F. Biological chemistry]. Moscow: Medicine, 1998. 704 p.

4. Булыгин В.Г., Тихонова Е.П., Аксенова Н.А. Параметры метаболизма лимфоцитов крови у больных хроническим вирусным гепатитом В // Сибирское медицинское обозрение, 2010. Т. 2, № 62. С. 33-36.

[Bulygin V.G., Tikhonova E.P., Aksenova N.A. Parameters of metabolism of blood lymphocytes in patients with chronic viral hepatitis B. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review, 2010, Vol. 2, no. 62, pp. 33-36.* (In Russ.)]

5. Инжеваткин Е.В., Савченко А.А. Неспецифическая метаболическая реакция клеток на экстремальные условия // Известия Российской академии наук. Серия биологическая, 2016. № 1. С. 6. [Inzhevatkin E.V., Savchenko A.A. Nonspecific metabolic response of cells to extreme conditions. *Izvestiya Rossiyskoy akademii nauk. Seriya biologicheskaya = Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Biological Series, 2016, no. 1, p. 6.* (In Russ.)]

6. Козаченко Ю.В. Развитие исследований бронхиальной астмы в России // Естественные и технические науки, 2015. Т. 6, № 84. С. 143-151. [Kozachenko Yu.V. The development of bronchial asthma research in Russia. *Estestvennye i tekhnicheskie nauki = Natural and Technical Sciences, 2015, Vol. 6, no. 84, pp. 143-151.* (In Russ.)]

7. Куртасова Л.М., Шакина Н.А., Лубнина Т.В., Николаева А.И. Иммунологические показатели и энзиматическая активность лимфоцитов периферической крови у детей с гипертрофией глоточной миндалины // Вестник оториноларингологии, 2017. Т. 82, № 2. С. 42-45. [Kurtasova L.M., Shakina N.A., Lubnina T.V., Nikolaeva A.I. Immunological parameters and enzymatic activity of peripheral blood lymphocytes in children with pharyngeal tonsil hypertrophy. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology, 2017, Vol. 82, no. 2, pp. 42-45.* (In Russ.)]

8. Куртасова Л.М., Шакина Н.А. Особенности иммунного ответа и метаболические изменения лимфоцитов периферической крови у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 5. С. 597-604. [Kurtasova L.M., Shakina N.A., Lubnina T.V., Nikolaeva A.I. Immunological parameters and enzymatic activity of peripheral blood lymphocytes in children with pharyngeal tonsil hypertrophy. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2017, Vol. 19, no. 5, pp. 597-604.* (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-5-597-604

9. Маркова Т.П., Ким М.Н., Чувиров Д.Г., Чувирова А.Г., Ярилина Л.Г. Особенности патогенеза и врожденного иммунитета при бронхиальной астме // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2016. Т. 95, № 4. С. 110-115. [Markova T.P., Kim M.N., Chuvirov D.G., Chuvirova A.G., Yarilina L.G. Features of pathogenesis and innate immunity in bronchial asthma. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal Pediatrics. G. Speransky Journal, 2016, Vol. 95, no. 4, pp. 110-115.* (In Russ.)]

10. Павлуш Д.Г., Дюйзен И.В. Анализ современных представлений об этиопатогенезе полипозного риносинусита // Российская оториноларингология, 2016. Т. 85, № 6. С. 95-102. [Pavlush D.G., Dyuyzen I.V. Analysis of modern ideas about the etiopathogenesis of polyposis rhinosinusitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology, 2016, Vol. 85, no. 6, pp. 95-102.* (In Russ.)]

11. Савченко А.А. Биолюминесцентное определение активности НАД- и НАДФ-зависимых глутаматдегидрогеназ лимфоцитов // Лабораторное дело, 1991. № 11. С. 22-25. [Savchenko A.A. Bioluminescent determination of the activity of NAD- and NADP-dependent glutamate dehydrogenases of lymphocytes. *Laboratornoe delo = Laboratory Diagnostic, 1991, no. 11, pp. 22-25.* (In Russ.)]

12. Савченко А.А., Смирнова С.В., Пыцкий В.И. Метаболические особенности лимфоцитов крови у больных истинной аллергией и псевдоаллергией // Аллергология и иммунология, 2002. Т. 3, № 1. С. 180-187. [Savchenko A.A., Smirnova S.V., Pytskiy V.I. Metabolic features of blood lymphocytes in patients with true allergy and pseudo-allergy. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology, 2002, Vol. 3, no. 1, pp. 180-187.* (In Russ.)]

13. Патогенез истиной аллергии и псевдоаллергии: учебно-методическое пособие / Сост. Смирнова С.В., Пыцкий В.И. Красноярск: Диалог-Сибирь-НТ, 2002. 21 с. [The pathogenesis of true allergies and pseudo-allergies: Study guide / Comp. Smirnova S.V., Pytskiy V.I. Krasnoyarsk: Dialogue-Siberia-NT, 2002. 21 p.

14. Сергеева И.В., Камзалакова Н.И., Тихонова Е.П. Взаимосвязь структурно-метаболических параметров лимфоцитов и их функциональное состояние // Фундаментальные исследования, 2015. Т. 1, № 4. С. 821-824. [Sergeeva I.V., Kamzalakova N.I., Tikhonova E.P. Interrelation of structural and metabolic parameters of lymphocytes and their functional state. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research, 2015, Vol. 1, no. 4, pp. 821-824.* (In Russ.)]

15. Хундерякова Н.В., Захарченко М.В., Ячкула Т.В. Определение соотношения аэробного гликолиза и дыхания в лимфоцитах крови человека как персонализированного неповреждающего показателя тяжести патологии и уровня здоровья // Здоровье и образование в XXI веке, 2017. Т. 19, № 12. С. 298-300. [Khunderyakova N.V., Zakharchenko M.V., Yachkula T.V. Determination of the ratio of aerobic glycolysis and respiration in human blood lymphocytes as a personalized non-damaging indicator of the severity of pathology and health level. *Zdorovye i obrazovanie v XXI veke = Health and Education in the 21st Century, 2017, Vol. 19, no. 12, pp. 298-300.* (In Russ.)]

16. Чаусова С.В., Бондарева Г.П., Усанова Е.А. Изменение функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови у больных с астматической триадой // Медицина критических состояний, 2014. № 2. С. 30-35. [Chausova S.V., Bondareva G.P., Usanova E.A. Changes in the functional activity

of polymorphic nuclear peripheral blood leukocytes in patients with an asthmatic triad. *Meditsina kriticheskikh sostoyaniy = Medicine of Critical Conditions, 2014, no. 2, pp. 30-35.* (In Russ.)]

17. Шагарова С.Г., Смирнова С.В., Зенкина Л.В. Особенности иммунореактивности и метаболизма лимфоцитов крови в зависимости от патогенеза бронхиальной астмы // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, 2012. Т. 3, №.2 (85). С. 217-221. [Shagarova S.G., Smirnova S.V., Zenkina L.V. Features of immunoreactivity and metabolism of blood lymphocytes depending on the pathogenesis of bronchial asthma. *Byulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii medicinskih nauk = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 2012, Vol. 3, no. 2 (85), pp. 217-221.* (In Russ.)]

18. Bachert C., Zhang L., Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol., 2015, Vol. 6, pp. 1431-1440.*

19. Ban G.Y., Cho K., Kim S.H. Metabolomic analysis identifies potential diagnostic biomarkers for aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin. Exp. Allergy, 2017. Vol. 47, no. 1, pp. 37-47.*

20. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2017 revision. *J. Allergy Clin. Immunol., 2017, Vol. 140, no. 4, pp. 950-958.*

21. Kolenchukova O.A., Smirnova S.V., Savchenko A.A. Functional activity of neutrophilic granulocytes in polypous rhinosinusitis patients in Eastern Siberia. *Int. J. Circumpolar Health, 2013, Vol. 72, Suppl. 1, pp. 731-733.*

22. Li M., Li C., Allen A., Stanley C.A., Smith T.J. The structure and allosteric regulation of mammalian glutamate dehydrogenase. *Arch. Biochem. Biophys., 2012, Vol. 519, no. 2, pp. 69-80.*

23. Norris M.G., Malys N. What is the true enzyme kinetics in the biological system? An investigation of macromolecular crowding effect upon enzyme kinetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Biochem. Biophys. Res. Commun., 2011, Vol. 405, no. 3, pp. 388-392.*

24. Smirnova S.V., Kolenchukova O.A. Peculiarities of immune, cytokine and metabolic status in allergic rhinosinusitis in Eastern Siberia inhabitants. *Int. J. Circumpolar Health, 2013, Vol. 72, Suppl. 1, pp. 738-741.*

25. Spanaki C., Plaitakis A. The role of glutamate dehydrogenase in mammalian ammonia metabolism. *Neurotox. Res., 2012, Vol. 21, no. 1, pp. 117-127.*

26. Stanton R.C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADPH, and cell survival. *IUBMB Life, 2012, Vol. 64, no. 5, pp. 362-369.*

27. Sukhan V.S. Allergic rhinitis and asthma co-morbidity. *Wiad. Lek., 2019, Vol. 72, no. 4, pp. 622-626.*

28. Wang B., Wang P., Zhend E., Chen X., Zhao H., Song P., Su R., Li X., Zhu G. Biochemical properties and physiological roles of NADP – dependent malic enzyme in *Escherichia coli. J. Microbiol., 2012, Vol. 49, no. 5, pp. 797-802.*

Авторы:

Лазарева А.М. *— младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"», г. Красноярск, Россия*

Authors:

Lazareva A.M., *Junior Research Associate, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation*

Коленчукова О.А. *– д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"», г. Красноярск, Россия*

Kolenchukova O.A., *PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation*

Смирнова С.В. *– д.м.н., профессор, руководитель научного направления, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"», г. Красноярск, Россия*

Smirnova S.V., *PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Scientific Direction, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation*

Поступила 08.11.2020
Принята к печати 28.11.2020

Received 08.11.2020
Accepted 28.11.2020