

УДК 616.381-002.3:611.018.5

СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

И.И. Гвоздев

Установлены особенности активности метаболизма нейтрофильных гранулоцитов при средней и тяжелой степени тяжести распространенного гнойного перитонита. При средней тяжести перитонита в нейтрофилах повышается активность ферментов гликолиза, а при тяжелой – цикла трикарбоновых кислот.

Ключевые слова: распространенный гнойный перитонит; метаболизм; нейтрофильные гранулоциты

THE STATE OF METABOLISM OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH WIDESPREAD PURULENT PERITONITIS OF VARYING SEVERITY

I.I. Gvozdev

The features of metabolism of neutrophil granulocytes in moderate and severe severity of widespread purulent peritonitis have been established. With moderate severity of peritonitis in neutrophils, the activity of glycolysis enzymes increases, and with severe – increases activity of the cycle of tricarboxylic acids.

Keywords: widespread purulent peritonitis; metabolism; neutrophil granulocytes

Воспаление является типовым патологическим процессом, развивающимся при большинстве заболеваний, которым организм

отвечает на самые различные воздействия. Нейтрофильные гранулоциты, являясь ключевыми клетками воспаления, представляют собой высокореактивное звено в иммунной системе. Они первыми мобилизуются в очаг воспаления, от их фагоцитарной активности во многом зависит эффективность противомикробной защиты организма [2, 3, 4, 5]. В силу того, что в основе любых изменений функциональной активности клеток иммунной системы будет лежать их метаболизм, изучение активности ферментов нейтрофильных гранулоцитов больных с перитонитом позволит разработать критерии прогноза характера течения заболевания [1, 6, 7].

Материалы и методы. На базе отделения гнойной хирургии Краевой клинической больницы г. Красноярска обследовано 50 больных с РПП в возрасте 40–55 лет. В качестве контроля обследовано 67 здоровых людей аналогичного возрастного диапазона. Нейтрофильные гранулоциты выделяли из цельной гепаринизированной крови центрифугированием в двойном градиенте плотности фиколл-урографина: $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ – для отделения лимфоцитов; $\rho = 1,119 \text{ г/см}^3$ – для выделения нейтрофилов. Определение активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах проводили биOLUMИнесцентным методом [2]. Данным методом определялась активность Г6ФДГ, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), НАДФ-зависимой малатдегидрогеназы (НАДФМДГ), НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ), НАД-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ), НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы (НАДИЦДГ), НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы (НАДФИЦДГ), ГР (глутатионредуктаза) [3]. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (Stat SoftInc., 2007). Описание выборки производили с помощью подсчёта медианы и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей. Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни

Результаты: При исследовании активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ нейтрофильных гранулоцитов у больных РПП

в зависимости от тяжести заболевания обнаружено, что только при тяжелой степени тяжести РГП повышается активность МДГ и НАДИЦДГ. При этом активность Г6ФДГ, ЛДГ и НАДФГДГ в нейтрофильных гранулоцитах у больных РГП снижается независимо от степени тяжести заболевания. Также независимо от тяжести заболевания при РГП в нейтрофилах повышается активность НАДФИЦДГ. Исследование активности НАДН-зависимых реакций исследуемых дегидрогеназ при РГП позволило установить, что только при средней степени тяжести заболевания в нейтрофильных гранулоцитах повышается активность НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ и НАДН-ГДГ. При этом у больных с тяжелой степенью тяжести РГП в нейтрофильных гранулоцитах активность НАДН-МДГ снижена относительно уровня, выявленного при средней степени тяжести РГП. Исследуемые ферменты занимают ключевые позиции на разных метаболических путях клетки, которые в целом обеспечивают ее физиологические и функциональные потребности [3, 8, 9, 10]. Так, повышенная активность МДГ и НАДИЦДГ в нейтрофилах при тяжелой степени тяжести РГП определяют высокую интенсивность субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот. Причем для поддержания высокой интенсивности субстратного потока по циклу Кребса в клетках повышается активность вспомогательной дегидрогеназной реакции – НАДФИЦДГ (независимо от степени тяжести заболевания). У больных РГП со средней степенью тяжести заболевания в нейтрофильных гранулоцитах повышается активность НАДН-зависимых реакций ЛДГ и МДГ, что позволяет предположить увеличение активности терминальных реакций гликолиза и, соответственно, высокий уровень наработки НАДН в цитоплазматическом компартменте клеток В то же время, независимо от степени тяжести заболевания в нейтрофильных гранулоцитах снижена активность ключевой и инициализирующей реакции пентозофосфатного цикла (Г6ФДГ), аэробной реакции ЛДГ и НАДФГДГ. Подобное состояние внутриклеточных метаболических процессов при РГП отражает ингибирование пластических реакций и окисления лактата на фоне активации энергетических процессов.

Таким образом, у больных РГП на фоне снижения активности ферментативных реакций, характеризующих состояния пластических процессов и окисление лактата, повышается активность энергетических процессов: терминальных реакций гликолиза – при средней степени тяжести РГП; НАД-зависимых дегидрогеназных реакций, определяющих интенсивность аэробного дыхания, – при тяжелой степени тяжести РГП.

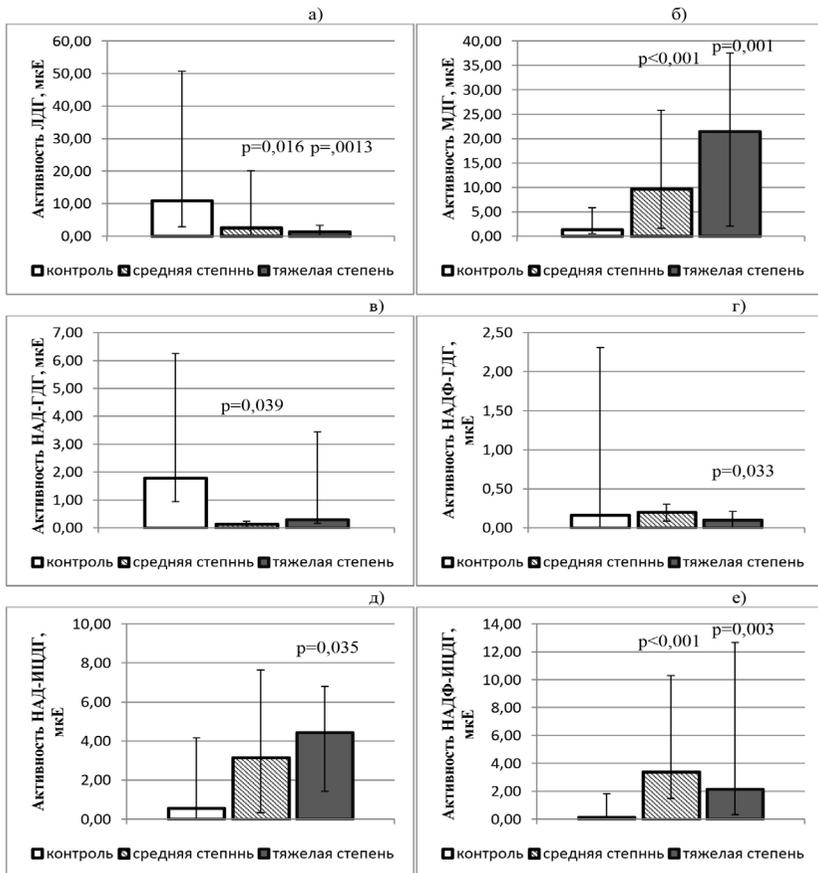


Рис. 1. Активность НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ нейтрофильных гранулоцитов у больных с разной степенью тяжести РГП.

Примечание: p_1 – статистически достоверные различия с контрольными значениями; p_2 - -/- с показателями больных со средней степенью тяжести РГП.

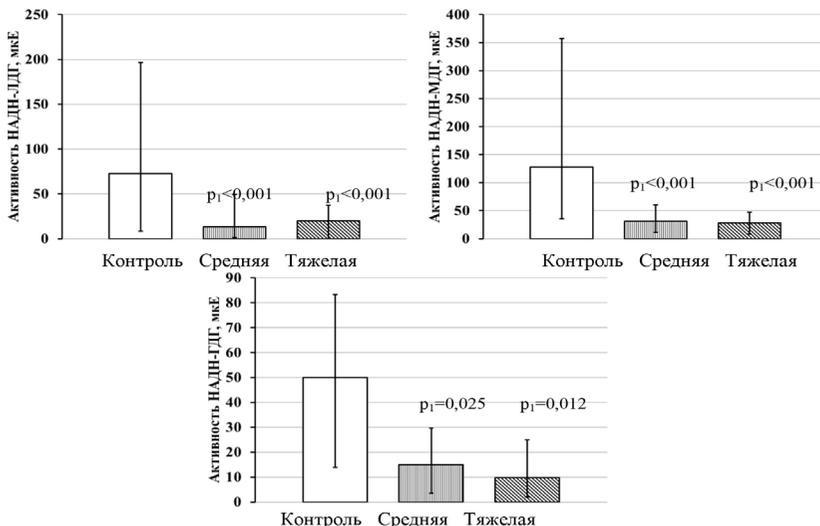


Рис. 2. Активность НАДН-зависимых дегидрогеназ нейтрофильных гранулоцитов в норме и при РГП.

Примечание: то же, что и для рис. 1.

В связи с тем, что функциональная активация нейтрофильных гранулоцитов в большей степени определяется анаэробными процессами, изменения метаболических реакций в нейтрофильных гранулоцитах при средней степени тяжести РГП определяют более высокую реактивность фагоцитирующих клеток, чем при тяжелой степени РГП. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Гвоздев И.И. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ нейтрофилов крови в норме и при распространенном гнойном перитоните/Гвоздев И.И., Беленюк В.Д., Курбанов Д.Ш., Шапкина В.А., Мошев А.В.//Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. 2018.- № 24.- С. 119-121.
2. Савченко А.А. Особенности влияния активности внутриклеточных ферментов на состояние респираторного взрыва нейтрофилов при последующем развитии абдоминального сепсиса у больных с

- распространенным гнойным перитонитом/Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Гвоздев И.И.//Российский иммунологический журнал. 2018. Т. 12. № 2 (21). С. 160-169.
3. Савченко, А. А. Определение активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в нейтрофильных гранулоцитах биолюминесцентным методом / А. А. Савченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 5. С. 656–660.
 4. Черданцев Д.В. Концепция комплексного подхода в ведении пациентов с тяжелыми формами распространенного гнойного перитонита / Д.В. Черданцев, О.В. Перлова, В.А. Шапкина [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 12-3. С. 498-503. – EDN XENYNH.
 5. Борисов А.Г. Изменение фенотипа клеток врожденного иммунитета у больных с политравмой в динамике использования вакцины для профилактики синегнойной палочки / А.Г. Борисов, А.А. Савченко, И.В. Кудрявцев [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016. Т. 21. № 3. С. 124-129. EDN WBGJGZ.
 6. Савченко А.А. Изменение субпопуляционного состава и фагоцитарной активности моноцитов у больных раком почки при воздействии метаболитов *in vitro* / А.А. Савченко, А.Г. Борисов, В.Д. Беленюк, А.В. Мошев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 171. № 3. С. 344-348. EDN DXFMLM.
 7. Беленюк В.Д. Особенности фенотипа В-лимфоцитов крови в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита / В.Д. Беленюк, А.А. Савченко, А.Г. Борисов, И.В. Кудрявцев // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11. № 3. С. 454-462. EDN YINYGC.
 8. Savchenko A.A. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease / A.A. Savchenko, V. Beleniuk, A. Borisov [et al.] // Viruses. 2022. Vol. 14. No 3. P. 646. EDN OFHFVJ.
 9. Савченко А.А. Фенотип NK-клеток в динамике послеоперационного периода у больных перитонитом в зависимости от исхода заболевания / А.А. Савченко, А.Г. Борисов, И.В. Кудрявцев, В.Д. Беленюк // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9. № 3-4. С. 539-548. EDN ZLVPCT.

10. Савченко А.А. Регуляторное влияние моноцитов крови на популяционный состав гранулоцитарных лейкоцитов и состояние их респираторного взрыва при распространенном гнойном перитоните / А.А. Савченко, А.Г. Борисов, Д.В. Черданцев, О.В. Первова и др. Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8. № 2. С. 201-210.

References

1. Gvozdev I.I., Belenyuk V.D., Kurbanov D.Sh., Shapkina V.A., Moshev A.V. Aktivnost' NAD(F)-zavisimyykh degidrogenaz neytrofilov krovi v norme i pri rasprostranennom gnoynom peritonite [Activity of NAD(F)-dependent neutrophil dehydrogenases in normal blood and with widespread purulent peritonitis]. Vestnik Khakasskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.F. Katanova [Bulletin of the Khakass State University named after N.F. Katanov]. 2018. № 24. S. 119-121.
2. Savchenko A.A., Borisov A.G., Zdzitovetskiy D.E., Gvozdev I.I. Oso-bennosti vliyaniya aktivnosti vnutrikletochnykh fermentov na sostoyanie respiratornogo vzryva neytrofilov pri posleduyushchem razvitii abdominal'nogo sepsisa u bol'nykh s rasprostranennym gnoynym peritonitom [Features of the influence of intracellular enzyme activity on the state of the respiratory burst of neutrophils with the subsequent development of abdominal sepsis in patients with generalized purulent peritonitis]. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Immunology]. 2018. T. 12. № 2 (21). S. 160-169.
3. Savchenko A.A. Opredelenie aktivnosti NAD(P)-zavisimyykh degidrogenaz v neytrofil'nykh granulotsitakh bioluminescentnym metodom [Determination of the activity of NAD(P)-dependent dehydrogenases in neutrophilic granulocytes by the bioluminescent method]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of experimental biology and medicine]. 2015. T. 159. № 5. S. 656–660.
4. Cherdantsev D.V., Pervova O.V., V.A. Shapkina [et al.]. Kontseptsiya kompleksnogo podkhoda v vedenii patsientov s tyazhelymi formami rasprostanennogo gnoynogo peritonita [The concept of an integrated approach in the management of patients with severe forms of widespread purulent peritonitis]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i

- fundamental'nykh issledovaniy [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2016. No. 12-3. pp. 498-503. EDN XENYNH.
5. Borisov A.G., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. [et al.] Izmenenie fenotipa kletok vrozhdennogo immuniteta u bol'nykh s politrav moy v dinamike ispol'zovaniya vaksiny dlya profilaktiki sinegnoynoy palochki [Changes in the phenotype of innate immunity cells in patients with polytrauma in the dynamics of the use of a vaccine for the prevention of *Pseudomonas aeruginosa*]. Epidemiologiya i infeksionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]. 2016. V. 21. No. 3. S. 124-129. EDN WBGJGZ.
 6. Savchenko A.A., Borisov A.G., Beleniuk V.D., Moshev A.V. Izmenenie subpopulyatsionnogo sostava i fagotsitarnoy aktivnosti monotsitov u bol'nykh rakom pochki pri vozdeystvii metabolitov in vitro [Changes in the subpopulation composition and phagocytic activity of monocytes in patients with kidney cancer under the influence of metabolites in vitro]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of experimental biology and medicine]. 2021. V. 171. No. 3. S. 344-348. EDN DXFMLM.
 7. Beleniuk V.D., Savchenko A.A., Borisov A.G., Kudryavtsev I.V. Oso-bennosti fenotipa V-limfotsitov krovi v zavisimosti ot iskhoda rasprostranennogo gnoynogo peritonita [Features of the phenotype of B-lymphocytes depending on the outcome of widespread purulent peritonitis]. Infektsiya i immunitet [Infection and immunity]. 2021. V. 11. No. 3. S. 454-462. EDN YINYGC.
 8. Savchenko A.A. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease / A.A. Savchenko, V. Beleniuk, A. Borisov [et al.] // Viruses. 2022. Vol. 14. No 3. P. 646. EDN OFHFVJ.
 9. Savchenko A.A., Borisov A.G., Kudryavtsev I.V., Beleniuk V.D. Fenotip NK-kletok v dinamike posleoperatsionnogo perioda u bol'nykh peritonitom v zavisimosti ot iskhoda zabolevaniya [Phenotype of NK cells in the dynamics of the postoperative period in patients with peritonitis depending on the outcome of the disease]. Infektsiya i immunitet. [Infection and immunity]. 2019. Vol. 9. No. 3-4. pp. 539-548. EDN ZLVPCT.

10. Savchenko A.A., Borisov A.G., Cherdantsev D.V., Pervova O.V. i dr. Reguljatornoe vliyanie monotsitov krovi na populyatsionnyy sostav granulotsitarnykh leykotsitov i sostoyanie ikh respiratornogo vzryva pri rasprostranennom gnoynom peritonite [Regulatory effect of blood monocytes on the population composition of granulocytic leukocytes and the state of their respiratory burst in case of widespread purulent peritonitis]. *Infektsiya i immunitet [Infection and immunity]*. 2018. T. 8. № 2. S. 201-210.

ДАНИЕ ОБ АВТОРЕ

Гвоздев Иван Игоревич, младший научный сотрудник

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера

ул. Партизана Железняка, 3Г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

Leshman-mult@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHOR

Ivan I. Gvozdev, junior researcher

Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” Research Institute of Medical Problems of the North

3G, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Leshman-mult@mail.ru

ORCID: 0000-0002-1041-9871