

Деулина Вера Валерьевна,

аспирант;

Дунаевская Светлана Сергеевна,

д-р мед. наук, профессор,

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России,

г. Красноярск, Россия

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ЛИМФОЦИТОВ В ГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

В статье дан обзор современной медицинской литературы, посвященной вопросам иммунопатогенеза развития острого панкреатита и формированию его осложнений. Развитие заболевания сопровождается активацией клеток иммунной защиты, что требует повышения энергетических затрат. При прогрессировании острого панкреатита и развитии его осложнений лимфоцит испытывает нехватку энергии, происходит запуск преапоптотических белков и гибель клетки. Данное состояние сопровождается прогрессированием блеббинга лимфоцитов и эндотелиальной недостаточности.

Ключевые слова: острый панкреатит, лимфоцит, апоптоз.

Vera V. Deulina,

post-graduate student;

Svetlana S. Dunaevskaya,

holder of post-doctoral degree in medicine, academic,

FSBEI HE Krasnoyarsk State Medical University

named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky,

Krasnoyarsk, Russia

METABOLIC DISORDERS OF LYMPHOCYTES IN THE GENESIS OF THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF ACUTE PANCREATITIS

The article provides an overview of modern medical literature on immunopathogenesis of acute pancreatitis development and the formation of its complications. The development of the disease is accompanied by the activation of immunodefense cells, which requires an increase in metabolic cost. With the progression of acute pancreatitis and the development of its complications,

the lymphocyte is experiencing a shortage in energy, causing the activation of preapoptotic proteins and death of cells. This condition is accompanied by progression of lymphocyte blebbing and endothelial insufficiency.

Keywords: acute pancreatitis, lymphocyte, apoptosis.

В литературе последних лет приводятся многочисленные сообщения, посвященные исследованию факторов иммунной системы при острых воспалительных заболеваниях брюшной полости [1, 5, 11]. Большая роль в патогенезе развития и прогрессирования острого панкреатита отводится состоянию иммунной защиты макроорганизма, доказана роль иммунодефицитного состояния в формировании гнойно-септических осложнений при тяжелом остром панкреатите. Локальное асептическое воспаление поджелудочной железы запускает системную воспалительную реакцию, в основе которой находится как неспецифическая рецистентность макроорганизма, так и системная продукция провоспалительных цитокинов [7, 14, 19].

Особенности происходящих изменений в иммунocyтaх при развитии и прогрессировании острого панкреатита возможно изучить на примере исследований структурно-функционального состояния лимфоцитов. Функциональное состояние лимфоцита оценивается по ряду метаболических показателей. Активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов является показателем, чувствительным к изменениям, происходящим в макроорганизме и используемым для прогнозирования течения заболевания. Воспалительный процесс сопровождается активацией внутриклеточных ферментов и приводит к функциональной адаптации иммунocyтaх. Усиление функциональной активности клетки происходит за счет энергетического потенциала цикла Кребса и изменения функционирования митохондриальных ферментов. Выявлено увеличение показателя цитохром С оксидазы, являющегося ключевым ферментом дыхательной цепи митохондрий клеток. Однако, активация данного фермента может привести к деструкции митохондрий и нарушению деятельности клетки [2, 18, 20].

Доказана эффективность определения уровня сукцинатдегидрогеназы в оценке энергетического потенциала клетки и ее функционального состояния. Фермент является встроенным во внутренней мембране митохондрий и является участником электротранспортной цепи митохондрий и цикла Кребса. Отмечается повышение уровня сукцинатдегидрогеназы при развитии и прогрессировании острого панкреатита, что взаимосвязано с повышением уровня глюкозы крови при данном заболевании. Однако, повышение активации лимфоцита требует больших энергетических затрат, и основным субстратом является глюкоза; при снижении уровня сахара крови происходит запуск проапоптических белков класса Bcl-2 и развитие гибели клетки. Энергетическая недостаточность приводит к активации процесса гликолиза, о чем позволяют судить высокие показатели фермента гексокиназы при развитии острого панкреатита и его осложнений [9, 13, 15].

Известно, что лимфоцит с усиленным рецепторным полюсом взаимодействует с эндотелиоцитами, приводя их к гиперактивации; при этом, получая обратный ответ от эндотелиоцита, лимфоцит способен отделять мембранные микрочастицы, которые взаимодействуют с рецепторами эндотелиальных клеток и проникают через межэндотелиальные щели, формируя асептическое воспаление [3, 12, 17].

Любое патологическое состояние безусловно сопровождается ремоделированием сосудов, снижением эластичности сосудистой стенки, изменением реологических свойств крови и полиорганными нарушениями. Одним из механизмов повреждения сосудистой стенки является сочетание клеточной пролиферации и апоптоза, приводящее к уменьшению просвета сосудов, нарушению антитромбогенной активности эндотелия и транскапиллярного обмена и, как следствие, недостаточности кровоснабжения органов. Апоптоз эндотелиоцитов регулируется Fas-опосредованной сигнализацией, что сопровождается ранней инфильтрацией Т-лимфоцитами и макрофагами субэндотелиального слоя. Существенную роль в повреждении эндотелиоцитов играет окислительный стресс [8, 10].

К тому же, лейкоцитоз, выявляемый в периферической крови больных с острым панкреатитом, при отсутствии явных признаков деструкции в организме коррелирует с уровнем сосудистого эндотелиального фактора роста, который является митогеном для клеток эндотелия, увеличивает проницаемость сосудов, вызывает хемотаксис моноцитов. Эти изменения отражают сдвиги в иммунном статусе пациентов [4, 6].

Важное значение в регуляции индукции и прогрессии апоптоза эндотелиоцитов имеют механизмы, опосредованные активностью мембранных микрочастиц лейкоцитарного и тромбоцитарного происхождения [8]. Процессами, приводящими к образованию этих микрочастиц, являются как физиологическая активация клеток, так и интенсивный блеббинг плазматической мембраны, возникающий при окислительном стрессе, апоптозе и некрозе [10].

Роль мембранной дисфункции в патогенезе формирования деструктивных осложнений тяжелого панкреатита в настоящее время достаточно хорошо изучена, однако только в течение последних нескольких лет появились весомые данные о важной патогенетической роли мембранных микрочастиц, высвободившихся с поверхности активно блеббингующих апоптотических клеток [8].

Выводы. Лимфоциты периферической крови представляют собой доступный объект для изучения процессов мембранной дисфункции в силу того, что они обладают высокой чувствительностью к действию апоптогенных и некрозогенных факторов, являются субстратом иммунного ответа; популяция лимфоцитов обладает динамичностью в связи с относительно непродолжительным пребыванием в системном кровотоке. Таким образом, оценка динамических изменений мембран-цитоскелетных взаимодействий в лимфоцитах периферической крови по регистрации блеббинга цитоплазматической мембраны клеток может являться важным индикатором изменения функциональной активности этих клеток и возможной роли их в качестве источника мембранных микрочастиц, взаимодействующих с клетками

эндотелия. Вероятно, что регистрация блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов периферической крови у пациентов с острым панкреатитом может выступать в качестве экспресс-метода оценки тяжести состояния пациентов, степени выраженности эндотелиальной дисфункции, прогноза деструктивных гнойных осложнений, и, в конечном счете, выступать в качестве контроля эффективности проводимой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Авакимян С.В., Жане Д.А., Гедзюн Р.В. Нарушение иммунного статуса при остром панкреатите и его коррекция // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2015. – № 1. – Т. 174. – С. 16-19.*
- 2. Балаклеец Е.Н., Славинский А.А., Лиценко А.Н. Активация нейтрофильных лейкоцитов системы верхней полой и воротной вен у больных острым панкреатитом // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 9. – С. 31-33.*
- 3. Барсук А.В., Славинский А.А. Экспрессия CD3 в воспалительном инфильтрате поджелудочной железы у больных острым панкреатитом // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 3. – С. 123-123.*
- 4. Винник Ю.С., Булыгин Г.В., Дунаевская С.С. Эффективность применения глутоксима в комплексном лечении больных острым панкреатитом // Сибирское медицинское обозрение. – 2002. – №2(22). – С. 29-32.*
- 5. Винник Ю.С., Дунаевская С.С. Оценка тяжести панкреатогенного иммунодефицита // Новости хирургии. – 2013. – №4. – Т.21. – С. 40-44.*
- 6. Винник Ю.С., Миллер С.В., Мухин С.П., Дунаевская С.С., Миллер М.С. Применение лапароскопических вмешательств при деструктивных формах острого панкреатита // Эндоскопическая хирургия. – 1999. – №3 (Т. 5). – С. 46-47.*
- 7. Дударев И.В., Пирумян А.Ж., Скобло М.Л., Погосян А.А., Ефросинина И.В. Особенности формирования иммунного ответа у больных с деструктивными формами панкреатита // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – №4. – Т. 60. – С. 40.*
- 8. Егорова А.Б., Успенская Ю.А. Повреждение цитоскелета и клеточных мембран при апоптозе // Успехи современной биологии. – 2001. – Т. 121. – № 5. – С. 502-510.*
- 9. Земченкова О.В. Исследование активности сукцинатдегидрогеназы фотомодифицированных лимфоцитов, инкубированных в нормо- и гипергликемической среде, у больных острым панкреатитом // Центральный научный вестник. – 2017. – № 22 (39). – Т. 2. – С. 3-4.*

10. Манских В.Н. Морфологические методы верификации и количественной оценки апоптоза // Бюллетень сибирской медицины. – 2004. – №1. – С. 63.
11. Паскарь С.В., Косачев И.Д., Созири Ю.Н. Оценка тяжести иммунологических нарушений и прогнозирование развития гнойных осложнений при остром панкреатите // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. – 2012. – № 4. – С. 132-139.
12. Тарасенко А.В., Алексеев С.А. Экспресс-диагностика состояния Т-клеточного звена иммунитета и динамическая иммунокорректирующая терапия при остром деструктивном панкреатите // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18. – № 3. – С. 47-57.
13. Шапкина Л.Г., Семенов Д.Ю., Османов З.Х. Связь экспрессии рецепторов мелатонина с тяжестью острого панкреатита // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – № 2. – Т.19. – С. 79-82.
14. Chand S.K., Singh R.G., Pendharkar S.A., Bharmal S.H., Petrov M.S. Interplay between innate immunity and iron metabolism after acute pancreatitis // Cytokine. – 2018. – №103. – P. 90-98.
15. Frazier W.J., Hall M.W. Immunoparalysis and Adverse Outcomes from Critical Illness // Pediatric Clinics of North America. – 2008. – Vol. 55, № 3. – P. 647-668.
16. Lee B., Zhao Q., Habtezion A. Immunology of pancreatitis and environmental factors // Curr Opin Gastroenterol. – 2017. – №33 (5). – P. 383-389.
17. Llimona F., de Lima T.M., Moretti A.I., Theobaldo M., Jukemura J., Velasco I.T., Machado M.C., Souza H.P. PGC-1 α expression is increased in leukocytes in experimental acute pancreatitis // Inflammation. – 2014. – №37 (4). – P. 1231-9.
18. Schmidt A.I., Kühnbrey C., Lauch R., Wolff-Vorbeck G., Chikhladze S., Hopt U.T., Wittel U.A. The predominance of a naive T helper cell subset in the immune response of experimental acute pancreatitis // Pancreatology. – 2017. – № 17 (2). – P. 209-218.
19. Shen Y., Cui N.Q. Clinical observation of immunity in patients with secondary infection from severe acute pancreatitis // Inflamm Res. – 2012. – №61 (7). – P. 743-8.
20. Zhulai G.A., Oleinik E.K., Ostrovskii K.A., Oleinik V.M., Kravchenko P.N., Churov A.V. Alterations of lymphocyte subsets and indicators of immune suppression in patients with acute pancreatitis // Eksp Klin Gastroenterol. – 2014. – №9. – P. 21-5.