

Выводы

1. При ДТЗ снижение МПКТ вызвано декомпенсацией тиреотоксикоза.

2. Избыток тиреоидных гормонов оказывает отрицательное воздействие на ремоделирование как кортикального, так и трабекулярного вещества костей. В связи с этим для диагностики остеопении и остеопороза целесообразно использовать метод ДРА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахубекова Н. К. Показатели кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма у больных с диффузным токсическим зобом и с первичным гипотиреозом: Автореф. канд. дис. — М., 1997.
2. Марова Е. И. // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 1. — С. 8—12.
3. Arata N., Momotani N., Maruyama H. et al. // Thyroid. — 1997. — Vol. 4. — P. 547—554.
4. Bouillon, Muls E., De Moor P. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51. — P. 793—797.
5. Campos P., Munoz T., Escobar J. et al. // Bone Miner. — 1993. — Vol. 21, N 1. — P. 1—8.
6. Chen S. T., Huang M. J., Lin J. D. et al. // Chang Keng I Hsueg. — 1990. — Vol. 13, N 4. — P. 274—281.
7. Diamond T., Vine J., Smart R., Butler P. // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 120, N 1. — P. 8—11.
8. Fallon M., Perry H., Bergfeld M. et al. // Arch. Intern. Med. — 1983. — Vol. 143. — P. 442—444.
9. Foeldes J., Tarjan G., Szathumari M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 39, N 5. — P. 521—527.

10. Fraser S., Anderson J., Smith D., Wilson G. // Lancet. — 1971. — Vol. 1. — P. 981—983.
11. Gymez Acotto C., Schott A. M., Hans D. et al. // Osteoporos Int. — 1998. — Vol. 8. — P. 455—459.
12. Haldimann B., Kaptein E., Singer F. et al. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1980. — Vol. 51. — P. 995—997.
13. Jarsrup B., Mosekilde L., Melsen F. et al. // Metabolism. — 1982. — Vol. 31. — P. 126—132.
14. Jrobar E., Munoz-Torrez M., Escobar-Jimenes F. et al. // Clin. Endocrinol. — 1997. — Vol. 47, N 3. — P. 279—285.
15. Krolmer B., Jorgensen J., Nielsen S. // J. Clin. Endocrinol. — 1983. — Vol. 18. — P. 439—446.
16. Linde F., Friis T. // Acta Endocrinol. (Copenh). — 1979. — Vol. 91. — P. 437—448.
17. Mudde A., Houbent A., Kruseman A. // Clin. Endocrinol. — 1994. — Vol. 41. — P. 421—424.
18. Nuti R., Martini G., Turchetti V. Nuklearmedizin. — Stuttgart, 1987. — S. 696—700.
19. Peerenboom H., Keck E., Kruskemper H., Stromeyer G. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1984. — Vol. 59. — P. 936—940.
20. Rosen C., Alder R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 1531—1534.
21. Ross D. // Thyroid. — 1994. — Vol. 4, N 3. — P. 319—326.
22. Seeman E., Waner H., Oford K. et al. // J. Clin. Invest. — 1982. — Vol. 69. — P. 1302—1309.
23. Solomon B., Wartofsky L., Burman K. // Thyroid. — 1993. — Vol. 3. — P. 17—23.
24. Toh S., Claunch B., Brown P. // Arch. Intern. Med. — 1985. — Vol. 145. — P. 883—886.
25. Uzzan B., Campos J., Cucherat M. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81, N 12. — P. 4278—4289.
26. Wejda B., Hintze G., Katschinski B. et al. // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 237, N 3. — P. 241—247.

Поступила 07.07.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-002-092:612.017.11-008.9-074

С. Г. Кадричева, А. А. Савченко, С. А. Догадин

АКТИВНОСТЬ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭСТЕРАЗЫ И α -ГЛИЦЕРОФОСФАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Институт медицинских проблем Севера СО РАМН, Эндокринологический центр при Краевой клинической больнице № 1, Красноярск

С целью исследования особенностей взаимосвязи между уровнями активности неспецифической эстеразы (НЭ) и α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) лимфоцитов и концентрации тиреотропного, тиреоидных гормонов и кортизола в крови у женщин с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) обследовано 37 больных с впервые выявленным АИТ (в фазе эутиреоза) и 15 практически здоровых женщин. Оценку активности α -ГФДГ и НЭ осуществляли с помощью метода компьютерной морфоденситометрии. Обнаружено, что в лимфоцитах крови больных АИТ повышается активность α -ГФДГ, что проявляется в виде повышения оптической плотности гранул. Вместе с тем, поскольку при этом отсутствует повышение площади гранул диформазана, можно сделать заключение о том, что активность фермента увеличивается при отсутствии выраженного синтеза и повышения функциональной активности митохондрий. Морфоденситометрический анализ также позволил обнаружить увеличение активности НЭ, что отражает повышение деструктивных реакций в иммунокомпетентных клетках при исследуемом аутоиммунном процессе.

Thirty-seven female patients with first diagnosed autoimmune thyroiditis (AIT) in the euthyrosis phase and 15 healthy women were examined to establish a relationship between the activities of lymphocytic nonspecific esterase (NE) and α -glycerophosphate dehydrogenase (α -GPDH) and blood concentrations of thyrotropic, thyroid hormones, and hydrocortisone. The activities of α -GPDH and NE were evaluated by computer morphodensitometry. The activity of α -GPDH was higher in the lymphocytes of AIT patients, as manifested by an increase in the optical density of granules. But this was not parallel by a rise in the area of diformasane granules, and therefore it is concluded that the enzymatic activity was increased without a pronounced synthesis and an increase in mitochondrial functional activity. Moreover, a morphodensitometric analysis showed higher NE activity, reflecting enhanced destructive reactions in the immunocompetent cells in AIT.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — широко распространенная патология щитовидной железы, при которой нарушения в иммунной системе являются и этиологическим фактором, и обуславливают основные патогенетические процессы [3, 13].

Имунокомпетентные клетки, синтезируя биологически активные вещества, а также через аутоиммунные реакции, оказывают значимое влияние на гомеостаз организма. В то же время богатый набор рецепторов делает их высокочувствительными к

разнообразным изменениям во внутренней среде организма [14]. В последние годы значительное развитие получило новое направление исследований, позволяющее одновременно оценить степень нарушения гомеостаза в организме и уровень функциональных возможностей иммунокомпетентных клеток, — изучение метаболических параметров лимфоцитов в норме и при патологии [1, 5]. Именно на уровне метаболической системы клеток происходит реализация регуляторных воздействий и формируются ответные реакции.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязей между уровнями активности неспецифической эстеразы (НЭ) и α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ) лимфоцитов и концентрацией тиреотропина, тиреоидных гормонов и кортизола в крови у лиц с АИТ.

Выбор данных метаболических параметров обусловлен тем, что представленные ферменты определяют функциональную возможность иммунокомпетентных клеток, а синтез α -ГФДГ в клетках регулируется тиреоидными гормонами [9, 11].

Материалы и методы

Обследованы женщины в возрасте 20—50 лет: 37 больных с впервые выявленным АИТ в состоянии эутиреоза и 15 практически здоровых женщин. Диагноз АИТ ставили на основании клинических данных, результатов ультрасонографии щитовидной железы и по оценке титра антител к тиреоидной пероксидазе. Проводили цитологический анализ биопсийного материала щитовидной железы и радиоиммунный анализ концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), тиреоидных гормонов (T_3 , T_4 и FT_4) и кортизола.

Цитохимическое окрашивание лимфоцитов периферической крови на α -ГФДГ осуществляли по методу Р. П. Нарциссова [4]. В качестве субстрата для цитохимической реакции на НЭ использовали α -нафтилбутират [8]. Для оценки активности α -ГФДГ и НЭ применяли метод компьютерной морфоденситометрии [2, 12]. Измерения осуществляли на цитоморфоденситометрической установке "ДиаМорф". Изображение представляется с микроскопа Люмам (объектив 100, оптовар 2,5) в микроЭВМ в виде первичной матрицы распределения интенсивностей. Матрица имеет размерность 256×256 элементов (пиксель). Каждый элемент матрицы представляет собой усредненную на площади 1 пиксель величину интенсивности. При этом интенсивность каждого ее элемента лежит в пределах от 0 до 255, т. е. всего 256 градаций полутонов серого при квантовании по интенсивности от 0 — черное до 255 — белое (байт на точку). В результате цитохимическое изображение характеризуется оптическими и геометрическими признаками: S — площадь гранул (пиксель²), P — суммарный периметр гранул (пиксель), FF — фактор формы (где l — абсолютная окружность), OD — средняя оптическая плотность (в единицах оптической плотности — е. о. п.), Rx — усредненное (на 1 клетку) значение расстояния между гранулами по оси X (пиксель), Ry — усредненное (на 1 клетку) значение расстояния между гранулами по оси Y (пик-

сель), IOD — интегральная оптическая плотность (пиксель \times е. о. п.).

Для всех полученных данных определяли среднее арифметическое значение (X) и ошибку средней арифметической (m). Проверку гипотезы о статистической достоверности отличий двух выборок проводили с помощью критерия Манна—Уитни. Уровни взаимосвязи между активностью внутриклеточных ферментов и концентрацией гормонов оценивали с помощью корреляционного анализа.

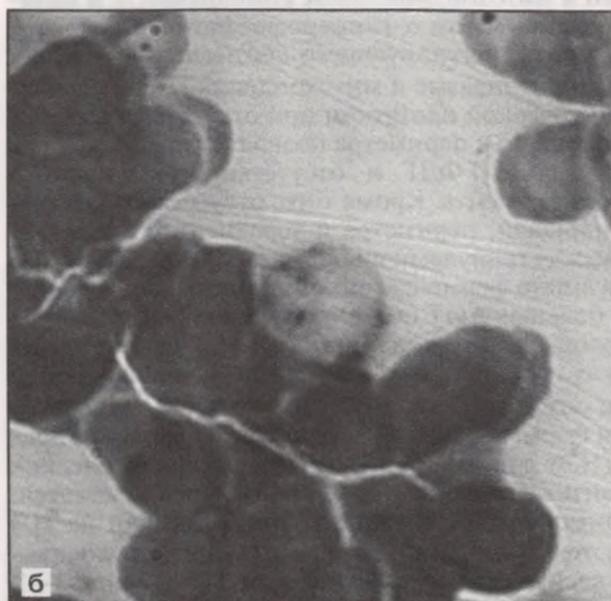
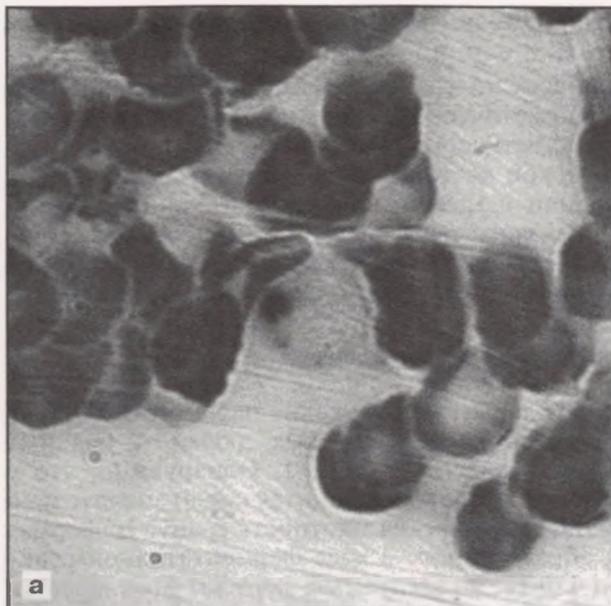
Результаты и их обсуждение

Морфоденситометрические параметры α -ГФДГ лимфоцитов крови здоровых людей и больных АИТ представлены в табл. 1. Обнаружено, что у больных женщин в лимфоцитах крови значительно возрастает оптическая плотность гранул диформазана, образованного в ходе ферментативной реакции α -ГФДГ. Исследуемый фермент локализуется строго в митохондриальном компартменте и является компонентом α -глицерофосфатного водородного шунта, регулирующего соотношение НАДН/НАД⁺ в цитоплазме и митохондриях [10]. Увеличение оптической плотности при отсутствии измененной площади и периметра позволяет предположить активацию α -ГФДГ и отсутствие повышенного синтеза фермента. Кроме того, отсутствие увеличения площади, периметра и усредненного расстояния между гранулами диформазана (образованного в результате ферментативной реакции) в лимфоцитах у больных АИТ позволяет также предположить, что площадь митохондрий в иммунокомпетентных клетках при данной патологии не изменяется.

До сих пор обсуждается возможность использования ферментативной реакции с α -нафтилбутиратом (НЭ) для дифференциации морфологических вариантов лимфоцитов [6, 8, 11]. Предполагается, что лимфоциты с отрицательной реакцией на НЭ являются В-лимфоцитами, лимфоциты с локальным распределением активности НЭ (в виде 1—2 крупных гранул) — Т-хелперами, а клетки с диффузным распределением активности фермента — оставшимися субпопуляциями Т-клеточной системы (см. рисунок). Нами обнаружено, что у пациентов с АИТ достоверно повышено относительное содержание лимфоцитов с локальным распределением активности НЭ ($10,83 \pm 2,69\%$ у здоровых, $25,58 \pm 3,55\%$ у больных АИТ; $p < 0,05$), но снижена концентрация иммунокомпетентных клеток с

Таблица 1
Морфоденситометрические параметры активности α -ГФДГ в лимфоцитах крови здоровых людей и больных АИТ ($X \pm m$)

Показатель	Здоровые (n = 15)	АИТ (n = 37)	p
S, пиксель ²	295,37 \pm 89,77	253,42 \pm 33,95	-
P, пиксель	65,86 \pm 13,94	94,86 \pm 15,22	-
FF, о. е.	0,94 \pm 0,01	0,88 \pm 0,01	-
OD, е. о. п.	8,12 \pm 0,98	14,82 \pm 0,70	< 0,01
Rx, пиксель	15,43 \pm 5,70	16,74 \pm 1,69	-
Ry, пиксель	12,48 \pm 4,48	16,68 \pm 1,82	-
IOD, (пиксель \cdot е. о. п.)	982,23 \pm 211,67	1278,04 \pm 161,38	-



Лимфоциты с локальным (а) и диффузным (б) распределением активности НЭ.

отрицательной реакцией на НЭ (здоровые — $51,27 \pm 3,47\%$, АИТ — $23,74 \pm 3,90\%$; $p < 0,01$).

При данной патологии изменяются и морфоденситометрические параметры НЭ в лимфоцитах крови (табл. 2), причем все выявленные изменения в морфоденситометрических параметрах НЭ лимфоцитов крови женщин с АИТ по сравнению со здоровыми однозначно отражают выраженную активацию фермента. Так, в лимфоцитах с диффузным распределением НЭ выявляется увеличение площади, периметра, оптической плотности и как следствие интегральной оптической плотности НЭ. Снижение фактора формы при АИТ определяется большим количеством отдельных гранул, в то время как в лимфоцитах здоровых женщин чаще встречаются конгломераты гранул. По этой же причине в лимфоцитах больных АИТ повышено

усредненное расстояние между гранулами. Гранулы, представляющие собой продукт ферментативной реакции НЭ в иммуноцитах лиц с АИТ, распределены по всей клетке.

Выявлены различия в величинах морфоденситометрических параметров НЭ в лимфоцитах с локальным распределением активности. В данной популяции клеток у пациентов с АИТ обнаружено увеличение площади, периметра, оптической плотности и интегральной оптической плотности цитохимических гранул.

При исследовании связей между уровнями исследуемых гормонов и величинами морфоденситометрических показателей активности α -ГФДГ и НЭ в лимфоцитах крови обнаружено различие взаимоотношений в системе корреляционных связей здоровых женщин и больных АИТ. У здоровых женщин выявляется положительная взаимосвязь T_4 и FT_4 с усредненным расстоянием между гранулами диффузно распределенной НЭ в лимфоцитах крови ($r = 0,50$; $0,1 > p > 0,05$ и $r = 0,78$; $p < 0,05$ соответственно). Также обнаружены положительные корреляционные связи FT_4 с площадью, периметром и интегральной оптической плотностью гранул диффузно распределенной НЭ ($r = 0,80$, $p < 0,01$; $r = 0,80$, $p < 0,01$ и $r = 0,59$, $p < 0,05$ соответственно). Для этой же группы установлены отрицательные взаимосвязи ТТГ с оптической плотностью локально и диффузно распределенных гранул НЭ в клетках ($r = -0,59$ и $r = -0,63$; $p < 0,05$ соответственно), а также положительные корреляционные связи ТТГ с усредненным расстоянием между локально и диффузно распределенными гранулами НЭ ($r = 0,63$ и $r = 0,56$; $p < 0,05$ соответственно). Можно сделать заключение о том, что тиреоидные гормоны в целом активируют НЭ, причем увеличение активности НЭ сопровождается распределением гранул по всей лимфоидной клетке. В связи с этим не удивительно, что выявляется отрицательная взаимосвязь концентрации ТТГ с активностью НЭ в лимфоцитах крови.

Таблица 2

Морфоденситометрические параметры НЭ в лимфоцитах крови здоровых людей и больных АИТ ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Здоровые (n = 15)	АИТ (n = 37)	p
<i>В лимфоцитах с диффузным распределением активности</i>			
S, пиксель ²	47,84 ± 7,02	102,89 ± 10,53	< 0,01
P, пиксель	23,47 ± 2,58	44,95 ± 3,78	< 0,01
FF, о. е.	0,96 ± 0,01	0,93 ± 0,01	< 0,05
OD, е. о. п.	10,18 ± 0,83	12,69 ± 0,48	< 0,01
Rx, пиксель	0,37 ± 0,26	14,29 ± 1,66	< 0,001
Ry, пиксель	0,01 ± 0,001	12,02 ± 1,56	< 0,001
IOD, пиксель · е. о. п.	299,34 ± 48,75	686,88 ± 53,72	< 0,001
<i>В лимфоцитах с локальным распределением активности</i>			
S, пиксель ²	74,42 ± 20,16	294,95 ± 41,60	< 0,01
P, пиксель	23,00 ± 3,38	105,45 ± 14,88	< 0,001
FF, о. е.	0,95 ± 0,02	0,86 ± 0,02	< 0,05
OD, е. о. п.	13,45 ± 0,68	16,31 ± 0,44	< 0,01
Rx, пиксель	7,42 ± 3,44	13,16 ± 1,71	
Ry, пиксель	9,11 ± 3,69	13,87 ± 1,83	
IOD, пиксель · е. о. п.	712,48 ± 127,06	2207,69 ± 222,03	< 0,01

У больных АИТ обнаружены отрицательные связи между концентрацией T_3 , T_4 и показателями усредненных расстояний между диффузно распределенными гранулами НЭ в лимфоцитах ($r = -0,31$ и $r = -0,31$; $0,1 > p > 0,05$ соответственно). Кроме того, у лиц данной группы выявляется также положительная корреляция между T_4 и оптической плотностью диффузно распределенной НЭ в клетках ($r = 0,33$; $0,1 > p > 0,05$). В целом можно отметить, что взаимосвязи между тиреоидными гормонами и активностью НЭ в лимфоцитах крови у больных АИТ ослабевают. Однако, как и у здоровых лиц, у больных АИТ проявляется тенденция к активирующему действию тиреоидных гормонов на уровень НЭ в иммунокомпетентных клетках. В лимфоцитах здоровых лиц повышение концентрации тиреоидных гормонов сопровождается более диффузным распределением гранул по клетке, в то время как у больных с АИТ гранулы располагаются конгломератами. Достоверных связей между концентрацией ТТГ в сыворотке и морфоденситометрическими параметрами НЭ в лимфоцитах больных АИТ не найдено.

Характер обнаруженных взаимосвязей между концентрациями тиреоидных гормонов и морфоденситометрическими показателями α -ГФДГ в лимфоцитах здоровых и больных лиц противоположен. Так, в группе здоровых установлены положительные корреляционные связи содержания T_3 и FT_4 с усредненным расстоянием между гранулами α -ГФДГ ($r = 0,84$ и $r = 0,59$; $p < 0,05$ соответственно), а также между концентрацией T_4 и площадью гранул ($r = 0,81$; $p < 0,05$). Кроме того, в данной группе обследуемых обнаружена отрицательная взаимосвязь между концентрацией ТТГ и оптической плотностью гранул диформаза ($r = -0,91$; $p < 0,05$), образованного в результате реакции α -ГФДГ. В то же время у женщин с АИТ выявлены отрицательные взаимосвязи площади гранул диформаза с уровнем T_3 , T_4 и FT_4 в сыворотке ($r = -0,34$, $0,1 > p > 0,05$; $r = -0,31$, $p < 0,05$; $r = -0,38$, $0,1 > p > 0,05$ соответственно), а также концентрации T_4 , FT_4 с периметром гранул продукта реакции ($r = -0,36$ и $r = -0,34$; $0,1 > p > 0,05$ соответственно). Однако при патологии установлены также положительные взаимосвязи концентрации T_3 , T_4 с фактором формы ($r = 0,39$, $p < 0,05$ и $r = -0,36$, $0,1 > p > 0,05$ соответственно).

Известно, что тиреоидные гормоны индуцируют синтез α -ГФДГ в клетках [9, 11]. В связи с этим становится понятной выявленная положительная взаимосвязь активности α -ГФДГ в лимфоцитах у здоровых женщин с концентрацией тиреоидных гормонов и отрицательная — с уровнем ТТГ. У больных женщин обнаружена инверсия взаимосвязи тиреоидных гормонов с активностью данного фермента. Следовательно, наличие аутоиммунного процесса в организме не изменяет "точек приложения" метаболического действия гормонов, но трансформирует направленность регуляции.

При обследовании группы здоровых женщин обнаружены также корреляционные связи между концентрацией кортизола в сыворотке крови и морфоденситометрическими показателями НЭ в

лимфоцитах. При этом выявлена взаимосвязь с НЭ как с локально распределенными гранулами (с площадью, периметром, усредненным расстоянием между гранулами: $r = 0,78$, $r = 0,74$, $r = 0,87$; $p < 0,01$, с интегральной оптической плотностью гранул: $r = 0,72$, $p < 0,05$ соответственно), так и с диффузно распределенными (с оптической плотностью и интегральной оптической плотностью: $r = 0,63$ и $r = 0,66$; $p < 0,05$ соответственно). НЭ является катаболическим ферментом [7, 15]. Установленные положительные взаимосвязи морфоденситометрических параметров НЭ в лимфоцитах крови и концентрации кортизола позволяют предположить четкую регуляцию активности фермента данным гормоном, который, как известно, индуцирует катаболические процессы в иммунокомпетентных клетках [6]. Необходимо подчеркнуть, что не найдено достоверных взаимосвязей между концентрацией кортизола и морфоденситометрическими показателями исследуемых внутриклеточных ферментов у больных АИТ.

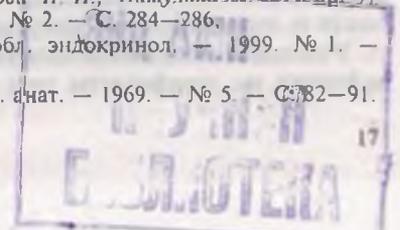
Таким образом, морфоденситометрический анализ активности α -ГФДГ и НЭ в лимфоцитах крови здоровых женщин и больных АИТ позволил выявить различия, определяющие метаболические особенности иммунокомпетентных клеток. При АИТ установлено локальное повышение активности α -ГФДГ в лимфоцитах, проявляющееся в виде повышения оптической плотности гранул. Поскольку при этом отсутствует повышение площади гранул диформаза, можно сделать заключение о том, что активация фермента происходит не за счет его синтеза. Морфоденситометрический анализ также позволил обнаружить увеличение активности НЭ, что отражает повышение деструктивных реакций в иммунокомпетентных клетках при исследуемом аутоиммунном процессе. Кроме того, у лиц с АИТ выявлены регуляторные изменения влияния тиреоидных гормонов, ТТГ, кортизола на активность НЭ и α -ГФДГ в лимфоцитах.

Выводы

1. В лимфоцитах крови у больных АИТ установлены выраженное увеличение уровня НЭ и локальная активация α -ГФДГ при отсутствии повышенного синтеза фермента.
2. У больных АИТ слабее взаимосвязи между концентрацией гормонов и морфоденситометрическими параметрами НЭ и α -ГФДГ в лимфоцитах.
3. Направленность регуляции активности НЭ тиреоидными гормонами в лимфоцитах крови здоровых и лиц с АИТ совпадает. В то же время регулирующее воздействие тиреоидных гормонов на α -ГФДГ у больных АИТ противоположно аналогичному действию у здоровых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грязева Н. И., Робинсон М. В., Барыкина Н. Н. и др. // Бюл. экспер. биол. — 1998. — Т. 125, № 5. — С. 555—557.
2. Жукоцкий А. В., Якубова Н. И., Пищулина Л. А. и др. // Биофизика. — 1993. — № 2. — С. 284—286.
3. Кандрар В. И. // Пробл. эндокринолог. — 1999. № 1. — С. 3—8.
4. Нарциссов Р. П. // Арх. анат. — 1969. — № 5. — С. 82—91.



5. Нарциссов Р. П. // Педиатрия. — 1998. — № 4. — С. 101—105.
6. Робинсон М. В., Труфакин В. А. // Бюлл. СО АМН. — 1987. — № 2. — С. 29—31.
7. Calore E. E., Sesso A., Puga F. R. et al. // Exp. Toxicol. Pathol. — 1999. — Vol. 51, N 1. — P. 27—33.
8. Cook F., Eales L. J. // J. Immunol. Meth. — 1994. — Vol. 168, N 2. — P. 203—208.
9. Gong D. W., Bi S., Weintraub B. D., Reitman M. // DNA Cell Biol. — 1998. — Vol. 17, N 3. — P. 301—309.
10. Hwang K., Jeong D. W., Lee J. W. et al. // Mol. Cells. — 1999. — Vol. 9, N 4. — P. 429—435.
11. Knapp D. W., Turek J. J., DeNicola D. B. et al. // Anat. Rec. — 1995. — Vol. 243, N 4. — P. 509—515.
12. Madison S. D., Dunn S. E., Michel R. N. // J. Histochem. Cytochem. — 1998. — Vol. 46, N 10. — P. 1211—1212.
13. Mirakian R., Hammond L. J., Botazzo G. F. // Immunol. Today. — 1998. — Vol. 19, N 2. — P. 97—98.
14. Vorobiev D. V., Vetrova E. G., Larina I. M. et al. // Eur. J. Appl. Physiol. — 1996. — Vol. 74, N 6. — P. 534—540.
15. Yan H., Harding J. J. // Biochim. Biophys. Acta. — 1999. — Vol. 1454, N 2. — P. 183—190.

Поступила 18.07.2000

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.441-092:612.017.1]-07:616.155.32

А. А. Савченко, С. Г. Кадричева, С. А. Догадин, А. Ю. Бураков

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Институт медицинских проблем Севера СО РАМН, Эндокринологический центр при Краевой клинической больнице № 1, Красноярск

Проведено сравнительное исследование информативности метаболических ферментов лимфоцитов крови у женщин с диффузным токсическим зобом (ДТЗ, болезнь Грейвса) и аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Обнаружено, что особенностью метаболизма лимфоцитов периферической крови у женщин с ДТЗ и АИТ является снижение активности ферментов (преимущественно митохондриального компартмента), определяющих уровень аэробного дыхания. Снижение активности НАД-зависимых дегидрогеназ цикла Кребса в лимфоцитах у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы приводит к повышению значимости уровней малик-фермента и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы, что было обнаружено с помощью нейросетевого предиктора. В качестве специфической особенности метаболизма иммунокомпетентных клеток больных с ДТЗ выявлены изменения активности ферментов, позволяющие предполагать снижение субстратного потока по гликолизу, что сопровождается повышением значимости аэробной реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в нейросетевой модели. В то же время у больных АИТ, наоборот, обнаружены изменения ряда цитоплазматических дегидрогеназ, изменение активности которых стимулирует интенсивность гликолиза и приводит к повышению значимости анаэробной реакции ЛДГ.

The informative value of lymphocytic metabolic enzymes in female patients with diffuse toxic goiter (DTG) and autoimmune thyroiditis (AIT) was comparatively studied. The decreased activity of enzymes (mainly a mitochondrial compartment) determining the level of aerobic respiration is a common feature of the metabolism of peripheral lymphocytes in females with DTG and AIT. The lower activity of NAD-dependent dehydrogenases of the Krebs' cycle in the lymphocytes in females with autoimmune thyroid disease leads to an increase in the significance of the levels of malic-enzyme and NADP-dependent glutamate dehydrogenase, which was revealed by a neuronet predictor. The specific feature of the metabolism of immunocompetent cells in patients with AIT was found to have enzymatic activity changes, suggesting a decrease in the substrate current by glycolysis, which is accompanied by an increase in the value of an aerobic reaction of lactate dehydrogenase (LDH) in the neuronet model. On the contrary, patients with AIT were found to have changes in a number of cytoplasmatic dehydrogenases whose altered activity stimulated the rate of glycolysis and caused an increase in the anaerobic reaction of LDH.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ, болезнь Грейвса) и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) являются наиболее распространенными органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями. АИТ и ДТЗ имеют сходную этиологию — аутоиммунный процесс, но различный патогенез, специфичность которого на уровне организма проявляется в том числе и уровнем тиреоидных гормонов [4, 13, 15]. Реактивность организма практически полностью определяется функциональной активностью иммунокомпетентных клеток. При этом доказано, что функциональная активность лимфоцитов зависит от интенсивности их метаболизма [3, 6, 11]. Именно на уровне метаболической системы клеток формируются ответные реакции на воздействия, в том числе и гормональной природы.

Учитывая неоднозначность гормонального воздействия на лимфоциты при аутоиммунной пато-

логии щитовидной железы, а также сложные взаимосвязи реакций внутриклеточного метаболизма, применение стандартных подходов к анализу данных не всегда позволяет оценить значения ферментативных реакций в патогенезе заболевания. С этой точки зрения перспективным является использование самообучающихся нейронных сетей (нейросетевого анализа), осуществляющих комплексную оценку всего многообразия уровней изучаемых параметров и их взаимосвязей и позволяющих выявить скрытые неоднородности в распределении структурных показателей системы [2]. Целью исследования явилось сравнительное изучение с помощью нейроклассификатора информативности показателей активности метаболических ферментов лимфоцитов у больных с ДТЗ и АИТ.