

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л.ШУПИКА МОЗ УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗІОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ
НАУКОВИЙ ЦЕНТР РАДІАЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ АМН УКРАЇНИ

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ
ГЕМАТОЛОГІЇ И ТРАНСФУЗІОЛОГІЇ

UKRAINIAN JOURNAL
OF HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗІОЛОГІЇ

6(11)' 2011

Головний редактор: С.А. ГУСЄВА

Редакційна колегія:

К. М. Абдулкадіров (*Росія*), Д. А. Бази́ка, В. Г. Бебешко, С. С. Бессмельцев (*Росія*), К. М. Брусова,
Я. І. Виговська, С. В. Видиборець, С. М. Гайдукова, І. В. Дзюблик, Г. М. Драник, М. О. Дружина, І. С. Дягіль,
Л. М. Ісакова, Л. О. Ковалкіна, Т. І. Козарезова (*Білорусія*), Ю. Й. Кудрявець, Г. М. Липкан, В. Є. Логінський,
Ж. М. Мінченко, П. М. Перехрестенко, О.А. Рукаві́цин (*Росія*), А. В. Старіков, А. С. Тимченко (*заступник
редактора*), Н. М. Третяк, О. О. Федоровська, Н. В. Харченко, А.А. Чумак

Редакційна рада: Д. Ф. Глузман, А. Дмошинська (Польща), І. С. Зозуля, В. Л. Новак, Є. О. Селіванов (*Росія*)

Рекомендовано:

Вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України
Протокол № 3 від 10.03.2010 р.

Постановою президії ВАК України від 12.06.2002 р. № 1-05/6 та від 15.01.2003 р. № 1-05/1

«Український журнал гематології та трансфузіології» включено до переліку наукових фахових видань
України з медичних наук і біології

Адреса редакції:

04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 483-16-61, 285-40-41,

E-mail: gushem@yandex.ru

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №13097-1981 ПР від 07.09.2007 р.

«Український журнал гематології та трансфузіології» можна передплатити
у бідь-якому відділенні поштового зв'язку.

Передплатний індекс журналу — 23871.

Підп. до друку 21.12.2010, Формат 60 x 84 7/8. Папір офс. Гарнітура «Таймс».

Друк офс. Ум. друк. арк. 4,7 Обл.-вид. арк. 6,1. Тираж 500 прим. Зам. 4

Видавництво «Логос»,

01030, Київ-30, вул. Богдана Хмельницького, 10

Свідоцтво ДК № 201 від 27.09.2000 р.

**Цілковите або часткове розмножування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допус-
кається лише з письмового дозволу редакції.**

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

ЗМІСТ

ОГЛЯД

<i>Гулевський О.К., Веселовська Ю.С.</i> СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ОБМІН ЛЕЙКОЦИТІВ	5
--	---

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

<i>Дубей Л.Я., Ябчанка О.В., Дубей Н.В., Дорош О.І., Цимбалюк І.П., Січкоріз О.Є., Рум'янцева А.П.</i> МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГІПОФІЗАРНО-ТИРОЇДНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРУ ЛІМФОБЛАСТНУ ЛЕЙКЕМІЮ	18
---	----

<i>Паносян Т.Р., Казарян П.А., Кочікян Т.В., Арутюнян В.С., Саакян Л.С.</i> ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ВАС-167 – ПОХІДНОГО 4-БУТАНОЛІДІВ	23
---	----

<i>Стасишин О.В., Туркус М.Я., Красівська В.В., Макух Г.В., Логінський В.Є.</i> ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА <i>CTLA-4</i> У ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ А І ПОЯВА ІМУННИХ ІНГІБІТОРІВ ФАКТОРА VIII	26
---	----

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

<i>Бенца Т.М.</i> ПЕРЕДОЗУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА У ПРАКТИЦІ ТЕРАПЕВТА	31
---	----

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

<i>Михальчук В.М., Хоменко І.М., Видиборець С.В., Сергієнко О.В.</i> ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ АТЕСТАЦІЇ НАУКОВО-ПЕДАГОГІЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ У ВИЩОМУ НАВЧАЛЬНОМУ ЗАКЛАДІ	34
--	----

ІНФОРМАЦІЯ

ПЛАН КОМПЛЕКТУВАННЯ НА 2012 РІК КАФЕДРИ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗИОЛОГІЇ НМАПО ІМ.П.Л.ШУПИКА	37
---	----

ПЕРЕЛІК СТАТЕЙ, ОПУБЛІКОВАНИХ В УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ «ГЕМАТОЛОГІЯ ТА ТРАНСФУЗИОЛОГІЯ» В 2011 РОЦІ	38
--	----

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

Гулевский А.К., Веселовская Ю.С.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ ОБМЕНЕ ЛЕЙКОЦИТОВ 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дубей Л.Я., Ябчанка О.В., Дубей Н.В., Дорош О.И., Цымбалюк И.П., Трояновская О.О., Румянцева А.П.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ 18

Паносян Т.Р., ^{1,2}Казарян П.А., ²Кочикян Т.В., ²Арутюнян В.С., ¹Саакян Л.С.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ VAS-167 - ПРОИЗВОДНОГО 4-БУТАНОЛИДОВ 23

Стасишин А.В., Туркус М.Я., Красивская В.В., Макух Г.В., Логинский В.С.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *CTLA-4* У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ А И ПОЯВЛЕНИЕ ИММУННЫХ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА VIII 26

НА ПОМОЩЬ ВРАЧУ-ПРАКТИКУ

Бенца Т.М.

ПЕРЕДОЗИРОВКА ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА 31

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Михальчук В.Н., Хоменко И.М., Выдыборец С.В., Сергиенко А.В.

ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ АТТЕСТАЦИИ НАУЧНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ В ВЫСШЕМ УЧЕБНОМ ЗАВЕДЕНИИ 34

ИНФОРМАЦИЯ

ПЛАН КОМПЛЕКТУВАННЯ НА 2012 РІК КАФЕДРИ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗИОЛОГІЇ
НМАПО ІМ.П.Л.ШУПИКА 37

ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В УКРАИНСКОМ ЖУРНАЛЕ «ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ» В 2011 ГОДУ 38

CONTENS

PREVIEW

- Gulevsky A.K., Veselovskaya J.S.*
MODERN VIEWS ON THE ENERGY METABOLISM OF LEUKOCYTES 5

ORIGINAL ARTICLES

- Dubey L.Ya., Yabchanka O.V., Dubey N.V., Dorosh O.I., Tsymbaluk I.P., Troyanovska O.O., Rumyantzeva P.*
THE CONCENTRATION OF DRENOCORTICOTROPIC HORMONE AND CORTISOL IN BLOOD
SERUM OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA 18
- Panosyan T.R., Ghazaryan P.A., Ghochikyan T.V., Harutunyan V.S., Sahakyan L.S.*
ANTITUMORAL ACTIVITY OF VAS-167 - 4-BUTANOLIDES DERIVATIVE 23
- Stasyshyn A.V., Tyrkus M.J., Krasivska V.V., Makuch G.V., Loginsky V.E.*
POLYMORPHISM OF THE CTLA-4 GENE IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A AND
OCCURRENCE OF FACTOR VIII INHIBITORS 26

FOR PRACTITIONER

- Bentsa T.M.*
OVERDOSE OF IRON PREPARATIONS IN PRACTICE OF THE PHYSICIAN 31

OPINION

- Mykhalchuk V.M., Khomenko I.M., Vydyborets S.V., Sergienko O.V.*
LEGAL REGULATION OF CERTIFICATION IN HIGH SCHOOL 34

INFORMATION

- 37
- LIST OF ARTICLES PUBLISHED IN UKRAINIAN JOURNAL OF «HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY» IN THE YEAR 2011..... 38

УДК: 577.121.7

Гулевский А.К., Веселовская Ю.С.

Институт проблем криобиологии
и криомедицины НАН Украины,
Харьков

Ключевые слова: лейкоциты,
энергетический обмен, гликолиз,
транспорт глюкозы, окислитель-
ное фосфорилирование.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ ОБМЕНЕ ЛЕЙКОЦИТОВ

Резюме. Энергетический обмен обеспечивает важнейшие реакции лейкоцитов: адгезию, хемотаксис, образование фагосом, поглощение и переваривание инородных частиц, секреторную дегрануляцию, синтез интерлейкинов, антител и интерферона. В настоящем обзоре обобщены экспериментальные данные об энергетических субстратах, синтезе макроэргических соединений и регуляции этого процесса в различных типах лейкоцитов: нейтрофилах, базофилах, моноцитах и лимфоцитах. Представленные результаты свидетельствуют о том, что для всех типов лейкоцитов основным энергетическим субстратом является глюкоза, которая транспортируется в клетки с помощью транспортеров глюкозы GLUT 1, 3 и 4. В нейтрофилах, базофилах, моноцитах и лимфоцитах синтез макроэргов происходит в результате анаэробного и аэробного гликолиза. Роль окислительного фосфорилирования в нейтрофилах, по-видимому, сводится к косвенной регуляции интенсивности гликолиза. Базофилы, моноциты и лимфоциты для обеспечения себя энергией способны в той или иной степени использовать окислительное фосфорилирование. Описываются известные в настоящее время механизмы регуляции транспорта глюкозы и синтеза АТФ гликолитическим путем при участии транскрипционного фактора HIF-1, а также регуляторных белков AMPK и Akt.

Важнейшими реакциями лейкоцитов, участвующих в механизмах иммунитета, являются процессы адгезии, хемотаксиса, образование фагосом, поглощение и переваривание инородных частиц, секреторная дегрануляция, синтез интерлейкинов, антител и интерферона, которые по понятным причинам требуют производства большого количества энергии в виде макроэргических соединений. Трудность изучения данной проблемы заключается в гетерогенности лейкоцитарной популяции клеток крови и существенном различии выполняемых ими функций. Несмотря на это, на сегодняшний день имеется значительное количество публикаций, посвященных особенностям энергетического обмена различных популяций лейкоцитов: нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов. Вместе с тем, в доступной литературе мы не обнаружили работ, содержащих системный анализ энергетического обмена и его регуляции в лейкоцитах, что и явилось поводом для написания данной статьи. В настоящий обзор в силу ограниченности объема публикуемого материала мы не включили информацию относительно нейрогуморальной регуляции энергетического обмена лейкоцитов, а рассмотрели лишь внутриклеточную регуляцию данного процесса.

НЕЙТРОФИЛЫ

Общеизвестно, что в норме большинство нейтрофилов пребывают в покоящемся состоянии [1 – 3] и, подобно другим лейкоцитам, реализуют

свой функциональный потенциал только в условиях стимуляции, например, в случае воспалительного процесса [1, 2]. При осуществлении реактивных изменений (миграции, адгезии, поглощения, образования фагосом и фаголизосом, секреторной дегрануляции) в нейтрофилах происходит перестройка энергетического метаболизма [1 – 4], что позволяет этим клеткам быстро получить необходимое количество энергии в виде АТФ.

Наиболее распространенным и доказанным является представление о том, что основным энергетическим субстратом для нейтрофилов является глюкоза [1, 3, 5, 6]. Авторы работы [7] с помощью иммуноблоттинга определили в мышинных нейтрофилах присутствие только одного переносчика глюкозы GLUT-1, ни GLUT-3, ни GLUT-4 не было обнаружено, даже после стимуляции липополисахаридом (ЛПС). ЛПС-стимуляция не увеличивала уровень протеина GLUT-1, но являлась причиной его перемещения из клетки на клеточную поверхность и вызывала зависимое от дозы увеличение поглощения [³H]-дезоксиглюкозы. Этими же авторами доказан факт регуляции транспорта глюкозы р38 митогенактивированной протеинкиназой и индуцируемым гипоксией фактором HIF-1 (*hypoxia-inducible factor-1*). Последний представляет собой транскрипционный фактор, обеспечивающий изменение экспрессии более 100 генов, в том числе и контролирующих транспорт глюкозы и гликолиз, что обеспечивает адаптацию клеток к условиям гипоксии при воспалительном процессе. HIF1 состо-

ит из 2 субъединиц: HIF1 α и HIF1 β . Субъединица α протеина HIF-1 чувствительна к содержанию в среде кислорода, поскольку является субстратом энзима семейства пролиновых и аспарагиновых гидроксилаз, и в присутствии кислорода гидроксилируется им по специфическим аминокислотным остаткам, затем связывается с убиквитином, что влечет за собой деградацию HIF-1 α в протеасоме. В условиях гипоксии гидроксилирования и деградации не происходит и протеин HIF-1 α переходит в активное состояние, проникает в ядро и димеризуется с субъединицей HIF1 β . После связывания HIF1 α и HIF1 β димер HIF1 может транскрипционно активировать гены-мишени [8]. Под влиянием HIF-1 в основном находятся гены энзимов ключевых реакций гликолиза, а также переносчики глюкозы. Ингибиторы p38 и HIF-1 блокировали перемещение GLUT-1 и поглощение [3 H]-дезоксиглюкозы. На основании этих данных авторы [7] предполагают, что ЛПС-индуцированное увеличение потребления глюкозы нейтрофилами опосредовано перемещением GLUT-1 на поверхность клеток в ответ на последовательную активацию в нейтрофиле p38 и HIF-1.

Кроме HIF-1 в регуляции гликолиза в нейтрофилах принимает участие АМР-активированная протеин киназа (АМРК - *AMP activated protein kinase*) [9], которая активируется за счет увеличения соотношения АМФ-АТФ в клетке во время метаболического стресса и дефицита энергии [10]. Способность АМРК активировать энергетический обмен влечет за собой увеличение способности нейтрофилов и макрофагов поглощать бактерии, а также усиление способности макрофагов поглощать апоптотические клетки [11]. В естественных условиях активация АМРК привела к повышению фагоцитоза бактерий в легких на $75 \pm 5\%$ по сравнению с контролем [11]. Активация АМРК также приводит к реорганизации цитоскелета, в том числе увеличению образования актина и формированию обширных сетей микротрубочек [11]. Зафиксированное увеличение фагоцитоза как нейтрофилов, так и макрофагов было обратимым при использовании специфического ингибитора АМРК, что доказывает ее непосредственное участие в описанных процессах.

Установлено, что потребление глюкозы нейтрофилами является линейным во времени и не возрастает при стимуляции фагоцитоза обработанным сывороткой зимозаном [6]. Скорость потребления глюкозы этими клетками в покое составляла $0,84 \text{ fmol/cell}$ за минуту. Авторы также показали, что в присутствии глюкозы в среде инкубации практически не происходит истощения внутриклеточного резерва глюко-

зы — гликогена, и уровень гликогенолиза, даже во время фагоцитоза, существенно не возрастает. Следовательно, каждый моль образовавшегося лактата отражает 1 моль АТФ образовавшегося из АДФ. Найденная скорость продукции лактата составляла $1,3 \text{ fmol/cell}$ за минуту. Этими же авторами обнаружено, что концентрация АТФ в покоящихся нейтрофилах в независимости от наличия глюкозы в среде составляет $1,9 \text{ fmol/cell}$. Во время фагоцитоза данный показатель падает до $0,8 \text{ fmol/cell}$ в течение первых 5 мин фагоцитоза, после чего достигает устойчивого уровня. Таким образом, истощение уровня АТФ по видимому является необратимым во время процесса фагоцитоза, так как никакого соответствующего повышения АДФ и АМФ авторами не наблюдалось. Поэтому фагоцитоз-индуцированное падение концентрации АТФ отображает всю дополнительную энергию, утилизируемую человеческими нейтрофилами в присутствии глюкозы. Скорость продукции АТФ при фагоцитозе, как рассчитано из уровня продукции лактата, составляет $1,3 \text{ fmol/cell}$ за минуту [6, 12].

Совершенно другая картина прослеживается в отсутствие глюкозы в инкубационной среде. В этом случае гликоген распадается со скоростью $2,4 \times 10^{-16}$ гликозильных единиц на клетку за минуту, а добавление фагоцитарных стимуляторов увеличивает эту скорость в 3 раза. Показано [6], что основной эффекторный энзим гликогенолиза, гликогенфосфорилаза, инактивируется при добавлении глюкозы и остается неактивным в покоящейся клетке. Однако при стимуляции нейтрофилов объектом фагоцитоза отмечены всплески активации гликогенфосфорилазы. По данным авторов, в отсутствие глюкозы уровень активности гликогенфосфорилазы в покоящейся клетке значительно выше, а добавление фагоцитарных стимуляторов индуцирует быструю активацию деятельности фосфорилазы, которая длится дольше, чем в присутствии глюкозы. Эти данные согласуются с заметным уменьшением скорости продукции АТФ в покоящейся клетке до $0,75 \text{ fmol/cell}$ за минуту в отсутствие глюкозы в среде инкубации [6].

В этих условиях фагоцитоз приводил к повышению скорости гликогенолиза и продукции лактата, а также увеличению скорости продукции АТФ до $1,2 \text{ fmol/cell}$ за минуту. Однако содержание АТФ при этом значительно меньше, чем в присутствии глюкозы ($1,0$ и $1,9 \text{ fmol/cell}$ соответственно). На протяжении всего эксперимента [6] внутриклеточное содержание креатинфосфата было меньше чем $0,2 \text{ fmol/cell}$, что исключает это соединение в качестве одного из основных доноров энергии.

Для обеспечения себя энергией нейтрофилы, как впервые показано Sbarra и Karnovsky [5], преи-

мущественно используют гликолиз, а не митохондриальное окислительное фосфорилирование [1, 6, 12, 13], хотя и отмечается сопровождающее фагоцитоз увеличение дыхания [6, 14]. Данное явление не связано с функционированием дыхательной цепи митохондрий и представляет собой результат продукции активных форм кислорода. Нарботка последних связана с функцией гексозомонофосфатного шунта (ГМФС) [1, 2, 15, 16], в реакциях которого расходуется часть потребляемой нейтрофилами глюкозы. Многими авторами [1, 3, 6, 17] отмечено резкое увеличение расхода глюкозы в ГМФС при стимуляции фагоцитов. Если в нестимулированном нейтрофиле этим путем утилизируется лишь 1-2 % глюкозы, то в стимулированном эндотоксином нейтрофиле таким способом окисляется 30 % глюкозы [1]. В это время значительно возрастает потребление кислорода [1, 2, 18].

Долгое время количество и функциональная значимость митохондрий в нейтрофилах были предметом дискуссий. В настоящее время доказано [1, 6, 12, 13, 19 – 21], что нейтрофилы содержат незначительное количество митохондрий, которые образуют сложную сеть внутри клетки и не играют активной роли в энергообеспечении. Эту точку зрения подтверждают результаты работы [12], в которой для выявления роли митохондрий в энергетическом обмене определяли концентрацию АТФ в человеческих нейтрофилах, инкубированных с различными ингибиторами митохондриального дыхания (азид натрия, ротенон и теноилтрифторацетон) или ингибитором гликолиза (йодоацетат натрия). Для сравнения автор использовал клетки миелоидной линии HL-60, которым свойственно активное митохондриальное дыхание. Концентрация АТФ в нейтрофилах после 6-часовой инкубации без добавлений снижалась на 30% по сравнению со свежевыделенными клетками (в среднем 1000 и 1500 пмоль/10⁶ нейтрофилов соответственно) [12]. Присутствие ингибиторов митохондриального дыхания в течении 6-часовой инкубации лишь незначительно влияло на содержание АТФ в нейтрофилах, тогда как в клетках HL-60 автор наблюдал снижение уровня АТФ почти на 70%. Добавление гликолитического ингибитора приводило к критическому истощению АТФ в нейтрофилах. Кроме того, в работе [12] установлено, что активность таких митохондриальных ферментов, как глутаматдегидрогеназа и фумараза в нейтрофилах очень низкая по сравнению с таковой в клетках HL-60, а уровень активности лактатдегидрогеназы почти такой же. Подобный результат получен в работе [20] при изучении уровня АТФ в нейтрофилах и мононуклеарных лейкоцитах периферической крови после обработки различными ингибитора-

ми дыхательной цепи (ротенон, 3- нитропропионат, антимицин А, KCN и аувертин Б) и разобщителем окислительного фосфорилирования. Последний в высоких концентрациях все таки приводил к истощению запасов АТФ обоих типов клеток, но этот эффект был связан с влиянием разобщающего агента на мембранный потенциал плазмолеммы. Это приводило к восстановлению последнего Na/K-обменниками и быстрому потреблению АТФ. Повидимому, система окислительного фосфорилирования лишь частично поддерживает уровень АТФ в нейтрофилах при дефиците глюкозы. В клетках, инкубированных в присутствии глюкозы, уровень АТФ оставался стабильным [20]. Эти данные являются еще одним убедительным доказательством того, что человеческие нейтрофилы получают энергию преимущественно в результате гликолиза. Похожий вывод сделан ранее в исследованиях других авторов с нейтрофилами из различных источников [5].

Приведенные данные согласуются с результатами исследования количества митохондрий в нейтрофилах [12, 20]. Авторы работы [12] пришли к выводу, что нейтрофилы содержат в 30 – 40 и в 10 – 15 раз меньше копий митохондриального генома, чем клетки HL-60 и мононуклеарные лейкоциты периферической крови соответственно. Кроме того, изучение активности цитратсинтазы [20] подтверждает, что содержание митохондрий в нейтрофилах существенно сокращено. Для HL-60 клеток и мононуклеарных лейкоцитов периферической крови активность данного фермента составляла 100 и 150 mU/mg протеина, а для нейтрофилов менее 50 mU/mg протеина.

Результаты работ [20, 21] показывают, что митохондрии нейтрофилов могут поддерживать трансмембранный потенциал ($\Delta\psi_m$), который обычно связан с активностью дыхательной цепи и окислительным фосфорилированием АДФ, а также способны контролировать уровень продукции лактата в клетке, т. е. регулировать скорость гликолиза.

Экспериментальные данные, полученные в работе [20], показывают, что в митохондриях нейтрофилов механизм поддержания $\Delta\psi_m$ имеет отличия, в первую очередь связанные с особенностями строения комплексов дыхательной цепи. Доказано [20], что все пять дыхательных комплексов построены по облегченному типу, представляя собой как бы промежуточные сборки с меньшим молекулярным весом, чем в HL-60 клетках и мононуклеарах периферической крови. Этим обусловлена своеобразная трубчатая форма митохондрий нейтрофильных гранулоцитов и их неспособность сопрягать $\Delta\psi_m$ с синтезом АТФ [20, 21]. С помощью иммуноблоттинга показано наличие ключевых субъединиц этих комплексов в лизатах митохондрий нейтрофилов, но при этом общее количество ферментов окислительного фосфорилирования было значительно меньше, чем в контрольных клетках [20, 21]. Авторами работы [20] с помощью поочередного блокирования комплексов ды-

хательной цепи митохондрий нейтрофилов также определена роль каждого из них в поддержании $\Delta\psi_m$ - ключевая роль сохраняется за комплексом III.

Согласно экспериментальным данным [20], митохондрии нейтрофилов способны поддерживать $\Delta\psi_m$ путем окисления глицерол-3-фосфата, контролируя тем самым скорость гликолиза. В процессе фагоцитоза и респираторного взрыва восстанавливается NAD⁺, а для поддержания работы гликолитического пути требуется окисление NADH. Это может быть достигнуто или редукцией пирувата до формы лактата, что обычно и происходит в анаэробных условиях, или путем превращения дигидроксиацетонфосфата (DHAP) в глицерол-3-фосфат [15, 20]. Молекулы немитохондриального NADH не способны проникать через мембрану внутрь митохондрий. Однако электроны, отдаваемые ими, могут включаться в митохондриальную цепь биологического окисления с помощью глицеролфосфатного челночного механизма. Образовавшийся с помощью цитоплазматической NAD-зависимой глицерол-3-фосфат-дегидрогеназы глицерол-3-фосфат легко проникает через митохондриальную мембрану. Внутри митохондрии другая (митохондриальная) глицерол-3-фосфат-дегидрогеназа (флавиновый фермент) снова окисляет глицерол-3-фосфат до диоксиацетонфосфата. Восстановленный флавопротеин вводит приобретенные им электроны в комплекс III дыхательной цепи посредством убихинола, а диоксиацетонфосфат выходит из митохондрий в цитоплазму и может вновь взаимодействовать с цитоплазматическим NADH. В этой связи, реакция нейтрофилов на торможение комплекса III подтвердила предположение авторов о том, что митохондрии в этих клетках способны к регуляции скорости гликолиза [20], так как наблюдалось трехкратное увеличение производства лактата. Функционирование глицеролфосфатного челночного механизма подтверждается и анализом активности митохондриальной глицерол-3-фосфат-дегидрогеназы. Кроме того, $\Delta\psi_m$ генерированный глицерол-3-фосфатом в качестве субстрата был достоверно выше, чем с субстратами комплекса I глутаматом/малатом и субстратом комплекса II сукцинатом или в отсутствии субстрата [20].

Таким образом, исследование [20] показывает, что нейтрофилы сохраняют некоторую активность комплексов дыхательной цепи, но эта деятельность необходима для поддержания $\Delta\psi_m$ и прямо не связана с продукцией АТФ, а лишь косвенно участвует в механизме регуляции скорости гликолиза.

Итак, из приведенного материала можно видеть, что основным энергетическим субстратом для нейтрофилов является глюкоза, которая транспортируется в клетку с помощью переносчика глюкозы GLUT-1. Внутриклеточная регуляция данного процесса осуществляется на уровне генома с участием транскрипционного фактора NIF-1, который активируется в условиях воспаления, и p38 митогенактивированной протеинкиназы. Доминирующим процессом в образовании макроэргов в нейтрофилах является гликолиз, интенсив-

ность которого также регулируется при участии NIF-1. Значение митохондрий в энергетическом обмене как покоящихся, так и активных нейтрофилов сводится, скорее всего, не столько к генерации АТФ, сколько к регуляции гликолиза путем контроля содержания лактата во внутриклеточной среде, а также к участию в процессах, связанных с апоптозом. По-видимому, существенную роль в регуляции энергетического обмена нейтрофилов играет АМРК, однако, детальный механизм этого процесса требует дальнейшего выяснения.

ТКАНЕВЫЕ БАЗОФИЛЫ И БАЗОФИЛЬНЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ КРОВИ

Исследования, посвященные изучению энергетического метаболизма базофильных гранулоцитов крови и тканевых базофилов, ведутся еще с 60-х г. прошлого века. За это время многократно подтверждено, что секреция биологически активных веществ базофилами представляет собой энергоемкий процесс, сопровождающийся усиленным метаболизмом глюкозы и повышенным потреблением кислорода [22 – 25]. Основным энергетическим субстратом для базофилов является глюкоза. Потребление экзогенной глюкозы этими клетками при воздействии дегрануляторов начинается одновременно с высвобождением гистамина. Известно, что уже в первые 10 – 40 с скорость потребления глюкозы повышается на 82-183% [22]. Авторы утверждают, что усиленный метаболизм глюкозы поддерживается и спустя 45 – 90 мин после окончания дегрануляции. Эти данные согласуются с результатами других экспериментальных работ [24, 26, 27].

Известно, что базофилы, в отличие от нейтрофилов, имеют два транспортера глюкозы — GLUT-1 и GLUT-3. В работе [28] с помощью иммуноблоттинга показано, что тканевые базофилы линии IC2.9 экспрессируют GLUT-1 и GLUT-3, но GLUT-2, 4 и 5 не было обнаружено.

Как и нейтрофилы, базофилы в качестве источника энергии используют гликолиз [22]. Для оценки его скорости авторами работы [29] была измерена скорость продукции лактата. В безсубстратной среде при 37°C этот показатель был низким и составлял 2.5 и 6.3 pmol/10⁶ cells за 40 мин в аэробных и анаэробных условиях соответственно, что в пересчете равно 0,06 и 0,16 fmol/cell в 1 минуту. Добавление глюкозы в среду инкубации приводило к пятикратному увеличению скорости продукции лактата в аэробных условиях, а в анаэробных условиях зафиксировано увеличение данного показателя в 10-15 раз [29]. Это свидетельствует о том, что и аэробный и анаэробный гликолиз участвуют в обеспечении базофилов энергией. Причем, в отсутствии кислорода и с глюкозой

в среде инкубации, скорость продукции лактата базофилами соизмерима с таковой у нейтрофилов в аэробных условиях (1,6 и 1,3 fmol/cell в 1 минуту соответственно [6, 29]). Но в аэробных условиях при наличии субстрата в среде скорость гликолиза нейтрофилов в 4,5 раза превышает таковую у базофилов [6, 29].

Блокирование гликолитического пути образования АТФ йодацетатом при инкубации тканевых базофилов в среде с глюкозой вызывало зависимое от дозы йодацетата торможение высвобождения гистамина, несмотря на наличие глюкозы в инкубационной среде [22], что согласуется с результатами работы [30].

При блокировании аэробного процесса энергообразования 2,4-динитрофенолом [22] расходование внутриклеточного АТФ в период дегрануляции достигает 86,9%. В этих же условиях добавление пирувата не оказывает существенного влияния на расходование внутриклеточного АТФ. Эти данные позволяют предположить, что пируват не включается в процесс энергообразования и не принимает участия в его регуляции. Однако при добавлении в инкубационную среду глюкозы расходования внутриклеточного АТФ в процессе дегрануляции не происходит [22]. Глюкоза обеспечивает процесс анаэробного гликолиза [2] и энергии, образовавшейся в результате него, оказывается достаточно для поддержания активного механизма дегрануляции.

В отличие от нейтрофилов при доступности кислорода базофилы в качестве источника энергии используют окислительное фосфорилирование. Согласно литературным данным, содержание АТФ в тканевых базофилах в норме составляет 1,86 — 2,00 pmol/10³ cells [22]. Однако установлено, что инкубация клеток с ингибиторами митохондриального дыхания в течение 5 минут приводит к уменьшению содержания АТФ примерно на 60% [27, 31]. При этом происходит уменьшение выброса гистамина на 87%. Эти данные согласуются с работами других авторов [26, 32].

Блокирование окислительно-восстановительных процессов в суспензии перитонеальных тканевых базофилов крыс актиномицином А также сопровождается постепенным уменьшением содержания АТФ [22]. В течение 2-3 мин его содержание уменьшается на треть первоначальной величины, в результате чего базофилы становятся нечувствительными к действию дегрануляторов и теряют способность выделять гистамин. Добавление глюкозы в среду инкубации в течение 2,5 мин способствует восстановлению прежнего содержания АТФ через гликолитические пути энергообразования [22]. Авторами также отмечено, что одновременно с этим восстанавливается и способность клеток к выделению гистамина при действии дегрануляторов. Из этого авторы сделали вывод, что базофилы для обеспечения себя энергией преимущественно исполь-

зуют митохондриальное окислительное фосфорилирование, однако вклад гликолиза в общую сумму процессов энергообразования довольно велик.

Небольшое количество потребляемой глюкозы расходуется базофилами в реакциях ГМФШ. В норме эта величина составляет 0,4% от общего метаболизма глюкозы [29]. После воздействия на клетки дегранулятором (соединение 48/80) расход глюкозы в пентозном цикле увеличивается до 0,71%. Это повышение автор связывает с усилением биосинтетических процессов после дегрануляции. Как отмечалось выше, в стимулированном нейтрофиле расход глюкозы в реакциях пентозного цикла достигает 30% [1].

Кроме того, цитоплазма базофилов богата гликогеном [23]. В норме содержание гликогена в тканевых базофилах составляет в среднем 3 pmol/10⁶ cells [29]. При инкубации с глюкозой (1 мМ) при 37° С количество последнего возрастает на 15%, а в ее отсутствие содержание гликогена уменьшается на 35% в течение первых 15 мин инкубации [29]. На основании того, что внутриклеточный резерв глюкозы медленно пополняется и быстро истощается, автор делает вывод, что способность базофилов к хранению гликогена сравнительно низкая.

В работах [25, 26] установлена скорость утилизации АТФ базофилами крыс во время секреторной реакции. В случае выброса гистамина, индуцированного соединением 48/80, потребление АТФ составило 0,15 pmol/10³ cells за минуту. При анафилактическом выбросе гистамина скорость уменьшения АТФ в клетках увеличилась на 0,51 pmol/10³ cells за минуту. Через 2,5 минуты эта величина составила 0,30 pmol/10³ cells за минуту и удерживалась на таком уровне в течение 120 минут. При этом скорость окислительного синтеза АТФ была значительно увеличена. Эти данные не противостоят результатам работ [26, 27], в которых показано, что содержание АТФ в базофилах не восстанавливается в течение 2 часов после дегрануляции. Как показано в работе [6], для нейтрофилов характерна такая же закономерность. Большинство авторов придерживаются мнения, что такое длительное истощение энергетических ресурсов базофилов связано с восстановлением цитоплазматических мембран и регенераторными процессами в дегранулированных клетках [1, 22]. Кроме того, наблюдаемое стойкое снижение АТФ также связано с уменьшением скорости синтеза АТФ.

Согласно литературным данным, энергетический материал в виде АТФ обнаружен как в специфических гранулах тканевых базофилов, так и в перигранулярной цитоплазме [22]. Авторы придерживаются мнения, что такая локализация АТФ обусловлена различной степенью его участия в жизнедеятельности клетки. АТФ, содержащийся в гранулах, принимает участие в процессах как синтеза и накопления, так и выделения содержимого гранул за пределы клетки. В интергранулярном

пространстве тканевых базофилов крыс обнаружена креатинфосфокиназа [33], способствующая переносу фосфатных групп к АДФ. При экзцитозе ее количество и активность сохраняются, что играет определенную роль в поддержании необходимого уровня внутриклеточного АТФ во время экзцитоза [22, 33].

При изучении активности энзимов, участвующих в энергоснабжении клетки [22] (сукцинат-, α -глицерофосфат-, лактатдегидрогеназы и пероксидазы), а также содержания гликогена в тканевых базофилах брюшной полости мышей отмечено, что в ранние сроки острого воспаления процесс дегрануляции сопровождается перестройкой энергетического обмена с преобладанием окислительных процессов. Возрастает активность сукцинатдегидрогеназы и пероксидазы [22]. При этом активность лактатдегидрогеназы, обеспечивающей гликогенез, и α -глицерофосфатдегидрогеназы уменьшается. В процессе восстановления клетки после дегрануляции постепенно восстанавливается и прежняя активность энзимов. Так, к концу опыта, на 7-е сутки тканевые базофилы приобретают прежнюю форму и размеры, активность изучаемых энзимов, за исключением сукцинадегидрогеназы, устанавливается на уровне контрольного значения [22].

Таким образом, основным энергетическим субстратом для базофилов, как и для нейтрофилов, является глюкоза, транспорт которой осуществляется с помощью GLUT-1 и GLUT-3 переносчиков глюкозы. Накопление макроэргов в виде АТФ в этих клетках происходит в результате гликолиза и окислительного фосфорилирования. В условиях гипоксии АТФ синтезируется преимущественно в результате анаэробного гликолиза, а при условиях доступного кислорода синтез АТФ осуществляется двумя путями. При этом скорость аэробного гликолиза в базофилах существенно меньше таковой в нейтрофилах. Механизмы внутриклеточной регуляции энергетического обмена в базофилах малоизучены.

МОНОНУКЛЕАРНЫЕ ФАГОЦИТЫ

Согласно современным представлениям, основным источником энергии моноцитов крови и макрофагов является глюкоза. В литературе также встречаются данные, подтверждающие факт использования мононуклеарными фагоцитами в качестве энергетического субстрата глутамин [34]. Глюкоза поступает в эти клетки из внеклеточной среды за счет функционирования трех изоформ переносчика глюкозы - GLUT1, GLUT3 и GLUT4 [1, 4, 35, 36, 37]. Скорость потребления глюкозы моноцитами крови в покое составляет $1,5 \text{ mM}/0,5 \times 10^6 \text{ cells}$ в час [35]. При активации моно-

цитов путем добавления ЛПС данный показатель возрастает до $2 \text{ mM}/0,5 \times 10^6 \text{ cells}$ в час. Вместе с тем в 2,5 раза возрастает количество лактата гликолитического происхождения, образованного из глюкозы. Из этого можно заключить, что скорость реакций гликолиза у активных моноцитов также увеличивается. Однако при повышении концентрации внеклеточного лактата в среде инкубации скорость потребления глюкозы как покоящимися, так и активированными моноцитами доза-зависимо снижается [35].

При трансформации моноцитов в макрофаги в культуре, также как и при активации, увеличивается утилизация глюкозы и вдвое возрастает скорость продукции лактата на клетку. Выход лактата увеличивается и в анаэробных условиях у всех типов мононуклеарных фагоцитов [38].

На основании того, что значительная часть потребляемой глюкозы превращается в лактат, исследователи утверждают, что относительный вклад гликолиза в процесс образования энергии в мононуклеарных фагоцитах довольно велик [35, 38, 39]. Интенсивность гликолиза и потребление глюкозы у моноцитов крови и макрофагов значительно превышают такие показатели у других типов клеток. Например, мышечные перитонеальные макрофаги в однослойной культуре утилизируют в 40-60 раз больше глюкозы, чем селезеночные клетки [38]. Кроме того, моноциты крови отличаются от гранулоцитов более высоким уровнем продукции лактата [38].

Исследования моноцитов, проведенные с использованием 2-диоксиглюкозы показали, что блокирование гликолиза на уровне гексокиназы приводит к зависимому от дозы ингибитора снижению уровня внутриклеточного АТФ [35]. Так, концентрация внутриклеточного АТФ в покое моноцитах составляла около $0,55 \text{ nmol}/10^6 \text{ cells}$, при активации клеток путем добавления ЛПС данный показатель снижался до $0,3 \text{ nmol}/10^6 \text{ cells}$. В случае добавления 10 mM 2-диоксиглюкозы к клеткам, стимулированным ЛПС, уровень внутриклеточного АТФ уменьшался до $0,15 \text{ nmol}/10^6 \text{ cells}$. Эти данные согласуются с представлением о том, что преимущественным путем образования АТФ в моноцитах является гликолиз [35, 38].

Важное значение для регуляции гликолиза в моноцитах, как и во всех типах клеток миелоидного происхождения, в том числе нейтрофилах, базофилах и лимфоцитах, имеет фактор HIF-1. Он контролирует переключение клетки на гликолитический метаболизм в условиях воспаления, когда клетка вынуждена выполнять свои функции в отсутствие достаточного количества кислорода и при низких рН. Авторами работы [39] показа-

но, что при низких значениях рН, возникающих в результате увеличения количества лактата гликолитического происхождения, важное значение для удаления последнего из клетки имеют переносчики МСТ (monocarboxylate transporters). МСТ обеспечивают удаление из клетки протонов и лактат-анионов по градиенту концентрации, тем самым регулируя скорость потребления клеткой экзогенной глюкозы и интенсивность гликолиза. На сегодняшний день обнаружено 9 типов переносчиков семейства МСТ [39]. Экспериментальное исследование, проведенное авторами работы [39] подтверждает экспрессию человеческими моноцитами МСТ-1, 2 и 4. Эти данные согласуются с результатами работы [35]. Присутствие МСТ-1, 2 и 4 показано также у гранулоцитов и лимфоцитов, что говорит о наличии у данных типов лейкоцитов налаженной системы выведения протонов и лактата из клетки [39]. Результаты работы [35] дают также основание предполагать, что данный тип переносчиков, по крайней мере, частично участвует в транспорте внеклеточного лактата в моноциты.

Наряду с этим в энергетике мононуклеарных фагоцитов достаточно высок уровень аэробных превращений глюкозы, которые в ряде случаев идут параллельно с гликолизом. Все типы мононуклеаров имеют относительно много митохондрий. У моноцитов крови митохондрий больше и они крупнее, чем у всех типов гранулоцитов, чему соответствует более высокий уровень синтеза АТФ. При созревании моноцитов в тканевые макрофаги в клетках увеличивается количество митохондрий [38], кроме того, возрастает активность окислительных ферментов (в том числе и цитохромоксидазы) и повышается уровень клеточного дыхания.

В исследовании [35] проведен анализ потребления кислорода моноцитами в период покоя и во время стимуляции объектом фагоцитоза. ЛПС-стимулирование во всех случаях приводило к снижению потребления кислорода, что свидетельствует о переходе от дыхания к анаэробному гликолизу при активации моноцитов. В ответ на добавление лактата в среду инкубации моноцитов параллельно со снижением скорости гликолиза наблюдалось и повышение потребления кислорода в течение первых 2-3ч. Одновременно с этими результатами, ингибирование гликолиза 2- диоксиглюкозой приводило к увеличению потребления кислорода. Блокирование компонентов дыхательной цепи митохондрий ротеноном приводило к снижению потребления кислорода ЛПС-стимулированными моноцитами. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что ингибирование гликолиза во время активации моноцитов приводит к увеличению окислительного фосфорилирования, так как моноциты

пытаются сбалансировать нарушения энергоснабжения посредством увеличения дыхания.

Особенно богаты митохондриями альвеолярные макрофаги, у которых высокая активность митохондриальных окислительно-восстановительных ферментов отражает высокую интенсивность энергетического обмена. В отличие от моноцитов у альвеолярных макрофагов в соответствии с большим количеством митохондрий, во много раз выше потребление кислорода, глюкозы и продукция лактата. Эти клетки активно фагоцитируют лишь в присутствии кислорода, что свидетельствует о значительном вкладе митохондриального окислительного фосфорилирования в энергообеспечение альвеолярных макрофагов. Известно, что для фагоцитирующих альвеолярных макрофагов не характерен респираторный взрыв, поскольку они обладают высоким исходным уровнем потребления кислорода. Кроме того, в альвеолярных макрофагах человека особенно велика активность ферментов цикла Кребса, что подтверждает интенсивное образование доноров электронов в виде NADH и FADH₂ для митохондриальной цепи переноса электронов на молекулярный кислород [38].

Очень мало глюкозы (1-2 %) проходит через ГМФШ в нефагоцитирующих моноцитах и макрофагах. Повышение утилизации глюкозы через ГМФШ весьма характерно для фагоцитирующих мононуклеаров, для активированных различными воздействиями макрофагов и клеток макрофагоподобных линий. Но даже в случае ЛПС-стимуляции количество лактата, образованного в реакциях ГМФШ моноцитов, не превышает 2-5% от количества лактата гликолитического происхождения [35].

Все приведенные выше данные показывают, что основным энергетическим субстратом как для моноцитов, так и для макрофагов является глюкоза. В этих клетках имеется три изоформы транспортера глюкозы — GLUT1, GLUT3 и GLUT4. В регуляции скорости потребления глюкозы, следовательно и интенсивности гликолиза, кроме транскрипционного фактора HIF-1 принимает участие система выведения из клетки лактат-анионов и протонов, включающая переносчики МСТ-1, 2 и 4. Как и другие типы лейкоцитов, мононуклеарные фагоциты характеризуются значительным вкладом анаэробного гликолиза в общую сумму процессов энергообразования. Наряду с этим в мононуклеарных фагоцитах относительно высок уровень аэробного гликолиза, который может протекать параллельно с процессами клеточного дыхания. В случае невозможности использования гликолитического пути получения АТФ мононуклеарные фагоциты способны полностью переключаться на митохондриальное окислительное фосфорили-

рование. Как и в отношении нейтрофилов, в регуляции энергетического обмена в мононуклеарных фагоцитах установлено участие транскрипционного фактора HIF-1 и косвенно MCT-1, 2 и 4.

ЛИМФОЦИТЫ

Лимфоциты представляют собой популяцию белых клеток крови, состоящую из нескольких специализированных форм клеток: Т-клетки - клетки-хелперы, клетки-супрессоры, клетки-киллеры, клетки иммунной памяти; В-клетки - $B_{1,2,3}$ - клетки, К-клетки или В-киллеры. Кроме того, существует классификация лимфоцитов в зависимости от их размеров (малые, средние, большие). В связи с такой гетерогенностью лимфоцитов изучение метаболизма этой популяции клеток усложнено, однако общие черты энергетического метаболизма все же можно проследить.

Основным энергетическим субстратом для лимфоцитов является глюкоза [40]. Согласно литературным данным транспорт глюкозы в лимфоциты, как и в случае мононуклеаров, осуществляется за счет функционирования GLUT1, GLUT3 и GLUT4 [41]. Некоторое время считалось, что лимфоциты не экспрессируют GLUT4 и характеризуются только присутствием GLUT1 [40]. Однако недавно было показано, что для удовлетворения энергетических потребностей лимфоциты увеличивают экспрессию GLUT1 и 3, которые являются основными транспортерами для данного типа клеток [41, 42, 43]. Экспрессия GLUT4 наблюдается в меньшей степени, однако, как и в случае с GLUT3, существенно возрастает после инкубации клеток с инсулином, в то время как GLUT1 лишь незначительно реагирует на инсулин [40].

Потребление глюкозы лимфоцитами регулируется в нескольких точках. В первую очередь эти механизмы направлены на регуляцию транспорта и экспрессии протеинов семейства GLUT на клеточную поверхность а также на их утилизацию в клетке. Авторы [40] анализировали регуляцию GLUT1 в лимфоцитах и других клетках гемопоэтических линий и пришли к выводу, что существует несколько стимулов, которые могут способствовать транспорту и экспрессии GLUT1 на поверхность лимфоцитов и тем самым, повышать количество глюкозы в Т-клетках. К таким стимулам относятся TCR (T-cell receptor) стимуляция, стимуляция цитокинами/факторами роста, и гормональная стимуляция. В отсутствие таких сигналов скорость гликолитического потока уменьшается до уровня, который больше не поддерживает жизнеспособность, и клетки погибают в результате активации проапоптотических протеинов семейства Bcl-2.

Важное значение для поддержания уровня поверхностного и утилизации внутриклеточного GLUT1 имеет цитокин IL-3 [40, 44]. В частности, когда клетки были отделены от цитокинов, GLUT1 поглощался клеткой, а после добавления цитокинов, GLUT1 был возвращен обратно на поверхность клетки. Большинство авторов сходятся во мнении, что в цитокин-регулируемом транспорте GLUT1 принимает участие сигнальный

путь PI3K/Akt (phosphatidylinositol 3-kinase/протеинкиназа В) [40, 45, 46]. Связывание фактора роста или цитокинов с соответствующим рецептором на Т-клетках вызывает активацию PI3K, которая фосфорилирует фосфатидилинозитол (PI) в PI 3,4,5 трифосфат (PIP₃). В результате PIP₃ привлекает Akt к поверхности клетки, где последняя активируется и в свою очередь повышает экспрессию GLUT1, тем самым и потребление глюкозы, и гликолиз (см. рис. 1).

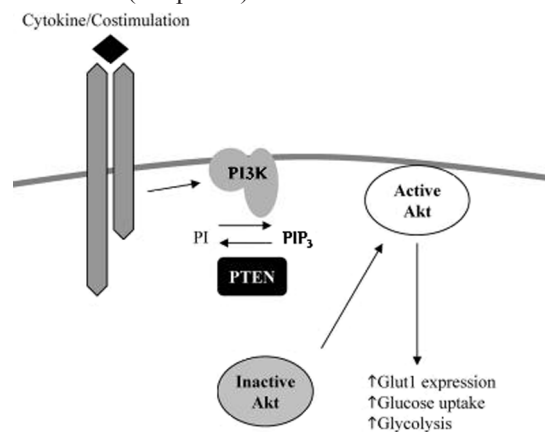


Рис. 1. Влияние активной Akt на потребление глюкозы лимфоцитами (схема) [40]

Таким образом, активация Akt приводит к увеличению потребления глюкозы и скорости гликолиза [40, 46, 47]. Ингибирование деятельности любой из сигнальных молекул этого пути сопровождается снижением поверхностного уровня GLUT1, уменьшением количества потребляемой глюкозы и, соответственно, падением скорости гликолитического потока [40, 46, 47].

Изучение передачи сигналов PI3K в В и Т клетках часто дает противоречивые результаты, особенно в отношении активации и костимуляции Т-клеток. Сегодня в литературе можно встретить несколько возможных механизмов активации PI3K в Т-клетках. Центральное место среди эффекторов PI3K занимают митоген-проводящие сигнальные белки: протеинкиназа С, фосфоинозитидзависимые киназы, малые G-протеины, MAP киназы (mitogen activated protein), активируемые либо при взаимодействии с липидными продуктами PI3K, либо через PI3K-зависимое белковое фосфорилирование [40].

Исследования [47, 48] подтверждают, что в активацию PI3K/Akt пути также могут вносить вклад костимулирующие рецепторы CD28 [40]. CD28 играют критическую роль во время активации Т-клеток благодаря тесной ассоциации с TCR. Поскольку полная активация Т-клеток требует сигнала от TCR и костимуляции через CD28, то костимуляторные сигналы являются необходимыми для максимального увеличения потребления глюкозы [40, 47, 48]. TCR и костимуляторные сигналы участвуют в регуляции метаболизма глюкозы опосредовано через отдельные пути, которые вызывают экспрессию GLUT1 и его транспорт к поверхности клетки [40, 47] (см. рис. 2).

Для частичного увеличения транспорта и экспрессии GLUT1 достаточно высокого уровня одного TCR сигнала без костимуляции, а низкий

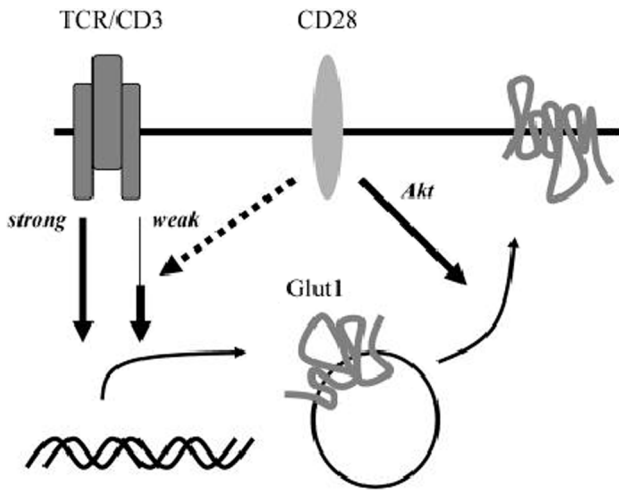


Рис. 2. Влияние TCR стимуляции и CD28 костимуляции на транспорт и экспрессию GLUT1 (схема) [40].

уровень TCR сигнала требует для этого CD28 костимуляции, которая активирует Akt и, следовательно, транспорт и экспрессию GLUT1 [40]. Эти результаты подтверждают исследования, показавшие важную роль PI3K/Akt пути в регуляции метаболизма глюкозы в Т-клетках.

Имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что в регуляции энергетического обмена лимфоцитов существенная роль принадлежит АМПК [40]. АМПК активируется двумя путями. Во время энергичного стресса активация происходит в результате повышения соотношения АМФ:АТФ [49, 50]. Также было показано, что при TCR стимуляции АМПК активируется Ca²⁺-кальмодулин-зависимой киназой киназой 2 (САМКК2), независимо от уровня АМФ [51, 52] (см. рис. 3).

В течение нескольких минут TCR сигнализации активируется АМПК и АТФ генерируется, скорее всего, при помощи окислительного фосфорилирования. В течение нескольких часов GLUT1 могут быть транспортированы на клеточную поверхность, а также экспрес-

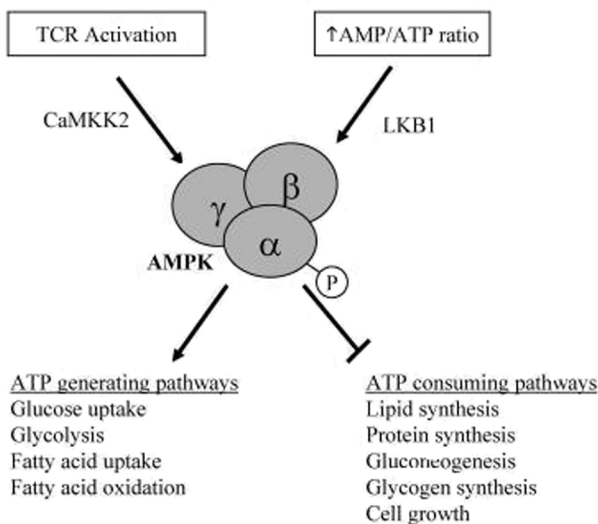


Рис. 3. Активация АМПК в Т-клетках (схема) [40].

сируются новые GLUT1, что стимулирует аэробный гликолиз [40].

Предположение о том, что глюкоза является не единственным энергетическим субстратом для лимфоцитов, возникло еще в середине 60-х гг. и было вызвано фактами, сходными с результатами работы [47]. В работе [47] показано, что при метаболизме в лимфоцитах C¹⁴-глюкозы лишь от 0,5 до 2,0 % радиоактивности находилось в форме CO₂ при дыхании лимфоцитов, т.е. выход CO₂ оказался значительно меньше, чем можно было ожидать на основании учета количества поглощенного кислорода, если исходить из положения, что дыхание осуществляется за счет использования только глюкозы. Со временем было доказано, что это предположение верно и что в качестве основного источника энергии кроме глюкозы Т-клетки используют также глютамин, в меньшей степени для этих целей могут использоваться кетоновые тела и жирные кислоты [40, 53]. Так крысиные лимфоциты (4 x 10⁹ кл/мл), инкубированные в аэробных условиях, потребляют глютамин со скоростью 2,4-2,7 μmol/час, этот показатель увеличивается в среднем на 51% после стимуляции клеток [53]. Для лимфоцитов периферической крови человека скорость потребления глютамина составляет 55 μmol/час x 10¹⁰ клеток, что в 4 раза превышает скорость потребления глюкозы [53]. Все лимфоциты характеризуются высокой активностью ферментов, обеспечивающих метаболизм глютамина, особенно глютаминазы [53]. Основными конечными продуктами обмена глютамина являются глутамат, аспаратат и аммиак. В меньшей степени глютамин преобразуется в пируват и лактат через малат и оксалоацетат [53]. Расчеты, основанные на анализе скорости потребления глютамина и скорости образования основных продуктов его метаболизма, показывают, что глютамин может обеспечивать 11-22% необходимой клеткам энергии. В то же время расчеты, проведенные на основании образования ¹⁴CO₂, показывают, что глютамин может обеспечить 10-30% АТФ, а расчеты, основанные на потреблении кислорода, показывают, что энергетический вклад глютамина в лимфоцитах может достигать 37% [53]. Однако если бы глютамин имел весомое значение в образовании энергии лимфоцитами, следовало бы ожидать, что большее его количество преобразовывалось бы в ацетил-КоА для полного окисления с помощью цикла Кребса. На основании этих данных можно сделать вывод, что высокие темпы потребления глютамина лимфоцитами в основном не связаны с удовлетворением энергетических потребностей клетки, а обеспечивают ее источником азота и углерода для синтеза макромолекул (например, пуринов и пиримидинов) и основным энергетическим субстратом для этих клеток остается глюкоза.

Установлено, что 23-75 % глюкозы, утилизируемой лимфоцитами, окисляется по пути аэробного гликолиза. В анаэробных условиях количество метаболизирующейся глюкозы через гликолитический путь увеличивается, и количество молочной кислоты возрастает в 4 раза [44]. Эти результаты согласуются с изменениями активности ферментов гликолитического и пентозофосфатного пути окисления углеводов: глицеральдегид-3-

фосфатдегидрогеназы, глицерофосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы и др. [54 – 56].

В покое у всех типов лимфоцитов низкая потребность в энергии и они получают большую часть АТФ путем окислительного фосфорилирования [40]. При электронной микроскопии у малых лимфоцитов обнаруживаются митохондрии, как правило, собраны у одного полюса ядра. У средних лимфоцитов митохондрии более разбросаны, рибосомы многочисленны [54]. Нормальные лимфоциты крови содержат приблизительно 29 митохондрий на клетку, но в культуре в присутствии фитогемагглютина (ФГА) количество митохондрий увеличивается более чем в 2 раза. При стимуляции ФГА клетка увеличивается в объеме, так что количество митохондрий на единицу объема не увеличивается [44, 57]. Еще в 1953 году спектрофотометрически были идентифицированы цитохромы b, c, и a₃ в лимфоцитах кролика, а также определено содержание цитохромоксидазы [58, 59]. В тот же период [60] показано, что во фракции митохондрий, изолированных из лимфоцитов крови человека, происходит фосфорилирование, сопряженное с окислением, в результате чего образуется 200-250 мкмоль АТФ на 1г протеинов митохондрий, т.е. лимфоциты обладают энзиматическим аппаратом для осуществления окислительного метаболизма. В опыте [61] доказана чувствительность лимфоцитов из тимуса крысы к цианистому калию.

Согласно современным данным [62] концентрация внутриклеточного АТФ в неактивных лимфоцитах крови составляет около 0,201 pmol/10⁴ cells. При этом активация лимфоцитов, как и других типов белых клеток, требует резкого увеличения энергетического обмена. Метаболизм глюкозы в активированных Т- и В-клетках существенно увеличивается [40, 62] (см. рис. 4).

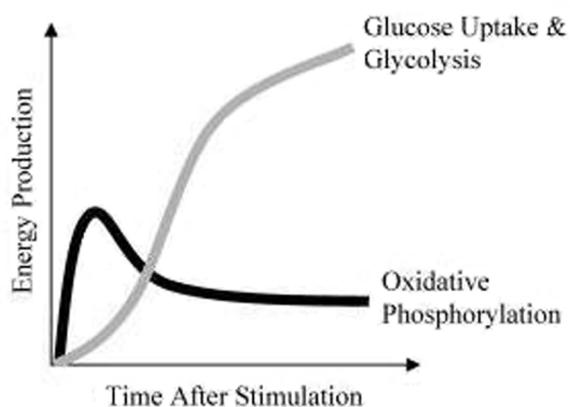


Рис. 4. Изменения в энергетическом обмене лимфоцита после активации (схема) [40].

Например, в лимфоцитах крови людей с аллергией по данным [62] концентрация АТФ постоянно повышена и удерживается на уровне 0,381 pmol/10⁴ cells. Это повышение сопровождается и повышенной активностью гликолитических энзимов, в частности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы. В силу таких изменений авторы предполагают, что в лимфоцитах при аллергии происходит интенсификация энер-

гетического обмена в результате увеличения субстратного потока по гликолизу [62].

Активированные лимфоциты вырабатывают энергию в основном за счет аэробного гликолиза [40]. Сегодня еще не ясно, почему активированные лимфоциты, впрочем, как и другие типы лейкоцитов, для производства энергии используют преимущественно аэробный гликолиз. Это может быть связано с тем, что скорость гликолиза больше и в клетке имеется запас биосинтетических предшественников, которые могут благоприятствовать гликолизу, несмотря на то, что в результате окислительного метаболизма выход АТФ больше.

Доказано, что уже с первых минут реакции бласттрансформации в лимфоцитах изменяется содержание внутриклеточного АТФ, а при распознавании эффектором клетки-мишени осуществляется локальный выброс АТФ в межклеточную щель, образующуюся в зоне контакта клеток [62]. В течение первых 15 мин инкубации лимфоцитов с митогеном происходит некоторое снижение концентрации внутриклеточного АТФ по сравнению с контролем (по данным [63] ~0,280 и 0,345 fmol/cell соответственно). После 1 ч инкубации появляется тенденция к повышению содержания АТФ [63]. Снижение внутриклеточной концентрации АТФ в стимулированных лимфоцитах компенсируется только через 1–2 часа [62, 63]. Авторы [63] объясняют такие изменения в содержании АТФ тем, что в течение 1-го часа вслед за связыванием митогена с рецептором происходят стимуляция АТФаз ионных насосов, активация энзимов путем фосфорилирования, начинается синтез ростовых факторов и рецепторов к ним, и эти процессы связаны с расходом большого количества АТФ. Через 1-2 часа клетка переходит на более высокий энергетический уровень, и синтез АТФ преобладает над его расходом. Так через 3 часа инкубации с митогеном содержание АТФ превышает 0,550 fmol/cell [63].

Таким образом, основным энергетическим субстратом для всех видов лимфоцитов является глюкоза, которая, как и в случае мононуклеарных фагоцитов, транспортируется в клетки с помощью GLUT-1, 3 и 4. При этом основными переносчиками глюкозы большинство авторов считают GLUT-1 и 3. В лимфоцитах имеется 2 пути снабжения клеток энергией: гликолиз и окислительное фосфорилирование. При сопоставлении интенсивности гликолиза и дыхания можно заключить, что в отличие от большинства других клеток животного организма, для всех лимфоцитов в активном состоянии характерно неинтенсивное дыхание и интенсивный аэробный гликолиз [64]. Об этом свидетельствуют величины отношений коэффициента Варбурга, которые характеризуют анаэробный гликолиз и дыхание в расчете на 1 мг сухой массы ткани. Для всех клеток взрослой ткани оно меньше единицы, что говорит о большей интенсивности дыхания, чем гликолиза. У лимфоцитов, как и у клеток эмбриональной и раковой ткани, это

соотношение больше единицы [64]. Эти результаты подтверждают приоритет гликолиза в общей сумме энергетических процессов активных лимфоцитов, что согласуется со сравнительно малым количеством в них митохондрий [44, 54, 55, 59]. Установлено, что большое значение в регуляции энергетического обмена имеет Akt и АМРК, которые контролируют скорость поступления глюкозы в клетки и интенсивность аэробного гликолиза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенный материал свидетельствует о том, что в настоящее время достаточно изученными являются вопросы, связанные с видом энергетического субстрата для всех типов лейкоцитов, которым является глюкоза и в некоторых случаях глютамин. Имеется большой массив исследований, посвященный особенностям транспорта глюкозы в клетки с участием переносчиков глюкозы, характерных для разных типов лейкоцитов.

Подробно исследованы принципиальные вопросы биосинтеза макроэргических соединений в виде АТФ в различных типах лейкоцитов. При этом установлено, что накопление макроэргов происходит преимущественно в результате гликолиза. Наряду с этим следует отметить, что в случае мононуклеарных фагоцитов и базофилов существенный вклад в общую сумму энергетических процессов вносит и окислительное фосфорилирование.

Вместе с тем имеется ряд малоизученных вопросов, в большей мере касающихся внутриклеточной регуляции энергетического обмена в разных типах лейкоцитов. В литературе освещены лишь некоторые регуляторные механизмы с участием регуляторных белков, в частности транскрипционного фактора NF- κ B, Akt и АМРК, которыми, по-видимому, не исчерпывается весь спектр регуляторных факторов.

Чрезвычайно актуальным является также изучение особенностей транспорта глюкозы и биосинтеза макроэргов в эозинофильных лейкоцитах, что до настоящего времени практически не исследовано.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Маянский А.Н., Маянский Д.Н.* Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1983. 255 с.
2. *Толоян А.А., Фрейдлин И.С.* Клетки иммунной системы. Санкт-Петербург: Наука, 2000. 213 с.
3. *Пинегин Б.В., Маянский Н.А.* Нейтрофилы: структура и функция. Иммунология 2007; №6:374–382.
4. *Dale D. C., Boxer L., Liles W.C.* The phagocytes: neutrophils and monocytes. Blood. 2008; 112, № 4:935–945.
5. *Sbarra A.J., Karnovsky M.L.* The biochemical basis of phagocytosis. I. Metabolic changes during the ingestion of particles by polymorphonuclear leukocytes. J. Biol. Chem. 1959; 234:1355–1362.
6. *Borregaard N., Herlin T.* Energy metabolism of human neutrophils during phagocytosis. J. Clin. Invest. 1982; 70, № 9:550–557.
7. *Scuster D.P., Brody S.L., Zhou Z. et al.* Regulation of lipopolysaccharide-induced increases in neutrophil glucose uptake. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007; 292, №4:845–851.
8. *Zhong H., Simons J.W.* Activation of hypoxia-inducible factor 1 α by oxygen independent pathways. Экспериментальная онкология 2001; 23:88–96.
9. *Kanellis J., Kandane R.K., Etemadmoghadam D. et al.* Activators of the energy sensing kinase AMPK inhibit random cell movement and chemotaxis in U937 cells. Immunol Cell Biol. 2006; 84, №1:6–12.
10. *Zhao X., Zmijewski J.W., Lorne E. et al.* Activation of AMPK attenuates neutrophil proinflammatory activity and decreases the severity of acute lung injury. Mol Physiol. 2008; 295, №3:497–504.
11. *Bae H.B., Zmijewski J.W., Deshane J.S. et al.* AMP-activated protein kinase enhances the phagocytic ability of macrophages and neutrophils. FASEB J. 2001; 25, №12:4358–4368.
12. *Маянский Н.А.* Митохондрии нейтрофилов: особенности физиологии и значение в апоптозе. Иммунология 2004; №5:307–311.
13. *Van Raam B.J., Verhoven A.J., Kuijpers T.W.* Mitochondria in neutrophil apoptosis. Int. J. Hematol. 2006; 84, №3:199–204.
14. *Baldrige C.W., Gerard R.W.* The extra respiration of phagocytosis. Am. J. Physiol. 1933; 103:235–236.
15. Биохимия: Учеб. для вузов/Под ред. Е.С. Северина. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 784 с.
16. *Нехаев С.Г., Григорьев Ю.И.* Полиморфно-ядерные лейкоциты как система антиэндоксиновой защиты организма. Иммунология. 2010; №3:116 – 118.
17. *Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Гедымин Л.Е.* Особенности окислительного метаболизма и уровень фактора активации тромбоцитов в легочных и циркулирующих фагоцитах резистентных к туберкулезу животных на этапах экспериментальной инфекции. Пробл. Туберкулеза 1998; №3:71 – 75.
18. *Шиффман Фред Дж.* Лейкоциты. В: Патофизиология крови. Москва: БИНОМ, 2000:123 – 148.
19. *Маянский Н.А.* Субклеточное перераспределение Вах и его слияние с митохондриями при спонтанном апоптозе нейтрофилов. Иммунология 2001; № 6:29–32.
20. *Bram J. van Raam, Wim Sluiter, Elly de Wit. et al.* Mitochondrial Membrane Potential in Human Neutrophils Is Maintained by Complex III Activity in the Absence of Supercomplex Organisation. PLoS ONE 2008; 3, №4:2013.
21. *Fossati G., Moulding D.A., Spiller D.G. et al.* The mitochondrial network of human neutrophils: role in chemotaxis, phagocytosis, respiratory burst activation, and commitment to apoptosis. J Immunol. 2003;170, №4:1964–1972.
22. *Проценко В.А., Шнак С.И., Доценко С.М.* Тканевые базофилы и базофильные гранулоциты крови. Москва: Медицина, 1987. 128 с.
23. *Шнак С.И., Проценко В.А.* Связь функции тучных клеток с метаболическими процессами в их цитоплазме. Пат.физиол. 1981; №6:82 – 86.

24. *Torben J.* Utilization of adenosine triphosphate in rat mast cells during histamine release induced by the ionophore A23187. *Br. J. Pharmac.* 1979; 65:103–109.
25. *Johansen T.* Energy metabolism in rat mast cells in relation to histamine secretion. *Pharmacol Toxicol.* 1987; 61:1–20.
26. *Johansen T.* Estimation of adenosine triphosphate utilization of rat mast cells during and after anaphylactic histamine secretion. *FEBS Lett.* 1990; 268, №1:103–106.
27. *Johansen T.* Adenosine triphosphate levels during anaphylactic histamine release in rat mast cells in vitro. Effects of glycolytic and respiratory inhibitors. *Eur J Pharmacol.* 1979; 58, №2:107–115.
28. *Bentley J., Itchayanon D., Barnes K. et al.* Interleukin-3 mediated cell survival signals include phosphatidylinositol 3-kinase-dependent translocation of the Glucose transporter GLUT1 to the cell surface. *Journal of biological chemistry* 2003; 278, №41:39337–39348.
29. *Chakravarty N.* Glucose metabolism in rat mast cells. Stimulation of the pentose phosphate pathway by compound 48/80. *Agents Actions.* 1985; 16, №3–4:133–137.
30. *Johansen T., Chakravarty N.* The utilization of adenosine triphosphate in rat mast cells during histamine release induced by anaphylactic reaction and compound 48/80. *Arch Pharmacol.* 1975; 288, №2–3:243–260.
31. *Mohr F.C., Fawcett C.* The effect of mitochondrial inhibitors on calcium homeostasis in tumor mast cells. *Am J Physiol.* 1990; 258, №2:217–226.
32. *Johansen T.* Estimation of the rate of energy production of rat mast cells in vitro. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1983; 53, №5:413–416.
33. *Magro A.M.* Creatin phosphokinase in rat mast cells. *Immunology.* 1980; 39, №3:323–330
34. *Furukawa S., Saito H., Inoue T. et al.* Supplemental glutamine augments phagocytosis and reactive oxygen intermediate production by neutrophils and monocytes from post-operative patients in vitro. *Nutrition.* 2000; 16, 5:323–329.
35. *Dietl K., Renner K., Dettmer K. et al.* Lactic Acid and Acidification Inhibit TNF Secretion and Glycolysis of Human Monocytes. *The Journal of Immunology,* 2010; 184:1200–1209.
36. *Dimitriadis G., Maratou E., Boutati E. et al.* Evaluation of glucose transport and its regulation by insulin in human monocytes using flow cytometry. *Cytometry A.* 2005; 64, №1:27–33.
37. *Korgun E., Demir R., Sedlmayr P. et al.* Sustained hypoglycemia affects glucose transporter expression of human blood leucocytes. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28:152–159.
38. *Фрейдлин И.С.* Система моноклеарных фагоцитов. Москва: Медицина, 1984. 272 с.
39. *Merezhinskaya N., Ogunwuyi S. A., Mullick F. G. et al.* Presence and localization of three lactic acid transporters (MCT1, -2, and -4) in separated human granulocytes, lymphocytes, and monocytes. *J. Histochem. Cytochem.* 2004; 52:1483–1493.
40. *MacIver N. J., Jacobs S. R., Wieman H. L. et al.* Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival. *J Leukoc Biol.* 2008; 84, №4:949–957.
41. *Piatkiewicz P., Czech A., Tatoń J. et al.* Investigations of cellular glucose transport and its regulation under the influence of insulin in human peripheral blood lymphocytes. *Polish J. of Endocrinol.* 2010; 61, №2:182–187.
42. *Jacobs S. R., Herman C. E., MacIver N. J. et al.* Glucose Uptake Is Limiting in T Cell Activation and Requires CD28-Mediated Akt-Dependent and Independent Pathways. *J Immunol.* 2008; 180, №7:4476–4486.
43. *Piatkiewicz P., Czech A., Tatoń J.* Glucose transport in human peripheral blood lymphocytes influenced by type 2 diabetes mellitus. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2007; 55:119–126.
44. *Робинсон М.В., Топоркова Л.Б., Труфакин В.А.* Морфология и метаболизм лимфоцитов. - Новосибирск: «Наука», 1986. 127 с.
45. *Rathmell J.C., Fox C.J., Plas D.R. et al.* Akt-directed glucose metabolism can prevent Bax conformation change and promote growth factor-independent survival. *Mol Cell Biol.* 2003; 23:7315–7328.
46. *Wieman H.L., Wofford J.A., Rathmell J.C.* Cytokine stimulation promotes glucose uptake via phosphatidylinositol-3 kinase/Akt regulation of Glut1 activity and trafficking. *Mol Biol Cell.* 2007; 18:1437–1446.
47. *Jacobs S.R., Herman C.E., MacIver N.J. et al.* Glucose uptake is limiting in T cell activation and requires CD28-mediated Akt-dependent and independent pathways. *J Immunol.* 2008;180:4476–4486.
48. *Frauwirth K.A., Riley J.L., Harris M.H. et al.* The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism. *Immunity* 2002; 16:769–777.
49. *Hardie D.G., Hawley S.A., Scott J.W.* AMP-activated protein kinase—development of the energy sensor concept. *J Physiol.* 2006; 574:7–15.
50. *Barnes K., Ingram J.C., Porras O.H., et al.* Activation of GLUT1 by metabolic and osmotic stress: potential involvement of AMP-activated protein kinase (AMPK). *J Cell Sci.* 2002; 115:2433–2442.
51. *Hurley R.L., Anderson K.A., Franzone J.M. et al.* The Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinases are AMP-activated protein kinase kinases. *J. Biol. Chem.* 2005; 280:29060–29066.
52. *Tamas P., Hawley S.A., Clarke R.G. et al.* Regulation of the energy sensor AMP-activated protein kinase by antigen receptor and Ca²⁺ in T lymphocytes. *J Exp. Med.* 2006; 203:1665–1670.
53. *Newsholme E.A., Cratree B., Salleh M. et al.* Glutamine metabolism in lymphocytes: biochemical, physiological and clinical importance. *Quarterly J. of Exp. Physiol.* 1985; 70:473–489.
54. *Hedekov C.J., Esmann V.* Respiration and glycolysis of normal human lymphocytes. *Blood* 1966; 28, №2:163 – 174.
55. *Лапешин П.В., Савченко А.А., Дыхно Ю.А. и др.* Особенности ферментативной активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в клетках здоровой, опухолевой ткани легкого и в лимфоцитах крови у больных железистой и плоскоклеточной формами рака легкого. *Сибирский мед. журн.* 2005; №1:27–31.
56. *Шагарова С.Г., Манчук В.Т.* Взаимосвязь концентрации тиреоидных гормонов с активностью оксидоредуктаз лимфоцитов крови у больных аутоиммунным тиреоидитом. *Цитокины и воспаления* 2010; 9, № 4:135 – 136
57. *Nachoffie R.A., Wang C.H.* The effect of phytohemagglutinin upon catabolism in lymphocytes. *Blood* 1967; 29, №4:640 – 646.

58. Леонтович В.А. Биохимия лейкоцитов. Регуляция нормального кроветворения. Москва: Медицина, 1976; 543 с.

59. Черняк Н.Б., Чернова М.К., Тимофеева Л.М. и др. Изучение окислительного фосфорилирования в изолированных митохондриях. Вопросы мед. химии 1974; 20, 1:43 – 49.

60. Леонтович В.А., Абезгауз Н.Н., Трошина В.М. Динамика содержания свободных адениннуклеотидов в гранулоцитах и лимфоцитах в процессе криоконсервирования этих клеток методом глубокого замораживания. Пробл. гематол. и перелив. Крови 1974; 19, №9:22 – 26.

61. Гордиенко А.Д., Кудокоцева Е.В. Изучение функционального состояния митохондрий в клеточных суспензиях, экспонированных в растворе криопротектора. Кробиология и криомедицина 1980; №7:32 – 34.

62. Савченко А.А., Смирнова С.В., Борисов А.Г. Содержание АТФ и активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах при иммунодефицит-ассоциированных заболеваниях у пришлых жетелей Эвенкии. Бюллетень СО РАМН 2010; 30, №3:33 – 38.

63. Буланова Е.Г., Бровко Л.Ю., Розенков В.Ю. и др. Исследование внутриклеточного аденозинтри- фосфата в мононуклеарных клетках периферической крови человека при помощи биолюминесцентного анализа. Иммунология 1994; 3:55–57.

64. Луганова И.С., Сейц И.Ф. Пути метаболического превращения глюкозы в лейкоцитах здоровых и больных лейкозами людей. Пробл. гематол. и перелив. крови 1963; 8, №4: 9 – 15

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ОБМІН ЛЕЙКОЦИТІВ

Гулевський О.К., Веселовська Ю.С.

Резюме. Енергетичний обмін забезпечує найважливіші реакції лейкоцитів: адгезію, хемотаксис, утворення фагосом, поглинання і перетравлення сторонніх часток, секреторну дегрануляцію, синтез інтерлейкінів, антитіл та інтерферону. У цьому огляді узагальнені експериментальні дані про енергетичні субстрати, синтез макроергічних сполук та регулювання цього процесу в різних типах лейкоцитів: нейтрофілах, базофілах, моноцитах та лімфоцитах. Представлені результати свідчать про те, що для всіх типів лейкоцитів основним енергетичним субстратом є глюкоза, яка транспортується в клітини за допомогою транспортерів глюкози GLUT 1, 3 та 4. У нейтрофілах, базофілах, моноцитах і лімфоцитах синтез макроергів відбувається в результаті анаеробного і аеробного гліколізу. Роль окисного фосфорилування в

нейтрофілах, очевидно, зводиться до непрямой регуляції інтенсивності гліколізу. Базофіли, моноцити і лімфоцити для забезпечення себе енергією здатні в тій чи іншій мірі використовувати окисне фосфорилування. Описуються відомі в даний час механізми регуляції транспорту глюкози та синтезу АТФ гліколітичним шляхом за участю транскрипційного фактора HIF-1, а також регуляторних білків AMPK і Akt.

Ключові слова: лейкоцити, енергетичний обмін, гліколіз, транспорт глюкози, окислювальне фосфорилування.

MODERN VIEWS ON THE ENERGY METABOLISM OF LEUKOCYTES

Gulevsky A.K., Veselovskaya J.S.

Abstract. Energy metabolism provides the most important responses of leukocytes: adhesion, chemotaxis, phagosome formation, engulfing and digesting foreign particles, secretory degranulation, interleukin, antibody and interferon syntheses. In the review presented the experimental data on energetic substrates, macroerg synthesis and its regulation in different types of leukocytes – neutrophils, basophiles, monocytes and lymphocytes – are summarized. The results discussed attest to the fact that for all the leukocytic types the main energetic substrate is glucose, which is transferred into cells by the glucose transporters GLUT 1, 3 and 4. In neutrophils, basophiles, monocytes and lymphocytes macroergs are synthesized through anaerobic and aerobic glycolysis. The role of oxidative phosphorylation in neutrophils, apparently, comes to an indirect regulation of glycolysis intensity. Basophiles, monocytes and lymphocytes are able to provide themselves with energy to a certain extent through oxidative phosphorylation. The present known mechanisms of glucose transport and ATP synthesis through the glycolytic path with the participation of the transcriptional factor HIF-1 as well as the regulatory proteins AMPK and Akt are described.

Key words: leukocytes, energy metabolism, glycolysis, glucose transport, oxidative phosphorylation.

Адрес для переписки:

Веселовская Ю.С.

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины

61015, г. Харьков, ул. Переяславская, 23,

e-mail: Julija_Veselovskaja@meta.ua

Тел. (057) 373-41-35

Надійшла: 2011

УДК: 612.018:616.155.392-036.11-053

Дубей Л.Я.^{1,3}, Ябчанка О.В.³,
Дубей Н.В.¹, Дорош О.І.^{2,3},
Цимбалюк І.П.^{2,3}, Січкоріз О.Є.³,
Рум'янцева А.П.⁴

¹ Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України», м. Львів.

² Львівська обласна дитяча спеціалізована клінічна лікарня.

³ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.

⁴ Львівська обласна клінічна лікарня.

Ключові слова: гостра лімфобластна лейкемія, діти, програмна терапія, довготривала ремісія, тиротропний гормон, вільний тироксин, антитіла до тиропероксидази, антитіла до тироглобуліну

Особливе значення в системі нейроендокринного гомеостазу дитячого організму має гіпофізарно-тироїдна система [1, 6, 12, 13]. Їй належить визначальна роль у забезпеченні процесів обміну, інтелектуального, фізичного і статевого розвитку. Тироїдні гормони займають одне з провідних місць у забезпеченні належного рівня адаптаційно-приспосувальних механізмів, що є вкрай важливим на етапі інтенсивного розвитку дітей. За рахунок багатьох біологічних ефектів тироїдні гормони забезпечують нормальний морфо-функціональний стан всіх органів і систем [1, 3, 9, 11].

У дитячому віці у зв'язку з інтенсивним розвитком є висока потреба організму у тироїдних гормонах. Особливо чутлива до дефіциту тироїдних гормонів цинтральна нервова система (ЦНС). Значний дефіцит тироїдних гормонів виникає у дітей пре- і пубертатного віку, що супроводжується компенсаторною гіперплазією щитоподібної залози.

Гіпофізарно-тироїдна система у дитячому віці надзвичайно чутлива до дії різних факторів довкілля (йодний дефіцит, іонізуюче випромінювання, хімічні середники тощо [5, 8, 9, 14]). Одним з таких чинників може бути і програмне лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей (ГЛЛ), яке передбачає застосування як цитостатичних середників, так і опромінення ЦНС. Деякі автори вказують на появу ранніх та пізніх ускладнень протокольного лікування ГЛЛ у дітей з боку гіпофізарно-тироїдної системи [2, 4, 7, 10].

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГІПОФІЗАРНО-ТИРОЇДНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРУ ЛІМФОБЛАСТНУ ЛЕЙКЕМІЮ

Резюме. Досліджено концентрацію тиротропного гормону (ТТГ) та вільного тироксину (FT₄) (імунохемилюмінісцентний метод), титр антитіл до тиропероксидази (antiТРО) і тироглобуліну (antiТГ) (радіоіммунний метод) у сироватці крові, а також проведено сонографічне дослідження щитоподібної залози у 89 дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ). За отриманими даними, при оцінці показників морфофункціонального стану гіпофізарно-тироїдної системи під час протокольного лікування ГЛЛ у дітей спостерігається помірна редукція об'єму щитоподібної залози, істотне зменшення ТТГ та FT₄ у сироватці крові при відносній стабільності коефіцієнта ТТГ/FT₄. Це вказує на значне зниження функції гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи, спричинене як хімотерапевтичними середниками, так і променевим лікуванням хвороби. Зміни в гіпофізарно-тироїдній вісі спостерігались як у ранні (до п'яти років) так і у пізні (після п'яти років) терміни довготривалої ремісії, що розглядається нами як післядія специфічної терапії. Зростання титру antiТРО та antiТГ на всіх етапах перебігу ГЛЛ у дітей свідчить про гіперреактивність імунної системи та ризик розвитку автоімунного ушкодження щитоподібної залози.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Надати комплексну оцінку гіпофізарно-тироїдної системи під час проведення програмного лікування та у різні терміни довготривалої ремісії у дітей, хворих на ГЛЛ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 89 дітей, хворих на ГЛЛ, які отримали інтенсивну терапію за протоколами ГЛЛ-ДГЛЛУ-93'95 (модифікований протокол німецької групи Berlin-Frankfurt-Münster ALL-BFM-90'95), з них – хлопчиків 47 (52,8%), дівчаток – 42 (47,1%). Медіана віку пацієнтів становила шість років та шість місяців (коливання від трьох років і двох місяців до 14 років і трьох місяців).

Діагноз ГЛЛ базувався на результатах клінічного, цитологічного, цитохімічного та імунофенотипового досліджень клітин крові та кісткового мозку.

Визначення у сироватці крові концентрації тиротропного гормону (ТТГ) і вільного тироксину (FT₄) проводилось імунохемилюмінісцентним методом (Immulate-1000, США); визначення титру антитіл до тироглобуліну (antiТГ) та тиропероксидази (antiТРО) – радіоіммунним методом (Гамма-800, Росія). Гормонометричні і сонографічні дослідження щитоподібної залози виконувались у дітей у дебюті хвороби, під час програмної терапії (інтенсивна фаза лікування, підтримувальна терапія, променева терапія) та в різні терміни довго-

Таблиця 1.

Морфофункціональний стан гіпофізарно-тироїдної системи у дебюті ГЛЛ у дітей

Показники морфо-функціонального стану гіпофізарно-тироїдної системи	Одиниці виміру	Імунофенотипові підваріанти ГЛЛ							Контрольна група
		pro-B	common	pre-B	B+T	B+My	B+T+My	T+My	
V TG	(см ³)	7,8 ± 0,4	7,2 ± 0,4	6,9 ± 0,4	7,4 ± 0,4	6,8 ± 0,4	7,6 ± 0,4	7,9 ± 0,4	7,9 ± 0,3
TTG	(μМО/мл)	1,8 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,7 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,6 ± 0,2
FT ₄	(пмоль/л)	12,7 ± 0,61*	11,9 ± 0,61*	12,2 ± 0,61*	12,5 ± 0,61*	10,4 ± 0,61*	12,1 ± 0,61*	12,6 ± 0,61*	16,2 ± 0,5
TTG/FT ₄	-	0,14	0,14	0,14	0,15	0,16	0,14	0,15	0,1
AntiTPO	(МО/мл)	16,4 ± 0,2*	16,2 ± 0,4*	15,7 ± 0,2*	16,4 ± 0,3*	15,9 ± 0,5*	15,6 ± 0,2*	16,1 ± 0,4*	0,12
AntiTG	(нг/мл)	22,2 ± 0,8*	22,0 ± 0,7*	22,3 ± 0,8*	22,1 ± 0,9*	22,5 ± 0,6*	22,1 ± 0,7*	22,7 ± 0,8*	0,15

Примітка. * – достовірне значення порівняно з контрольною групою (p<0,05).

тривалості ремісії (до п'яти років, понад п'ять років). Частина хворих обстежувалася повторно декілька разів на різних етапах перебігу ГЛЛ. Усього проведено 105 досліджень.

Дослідження також проводились з урахуванням імунофенотипового підваріанту ГЛЛ. На основі аналізу антигенної структури мембрани лейкоцитних клітин та за критеріями класифікації цієї хвороби за GALGB і частково EGIL виділяли pro-B-, common-B-, pre-B-, B+T-, B+My-, B+T+My-, T+My- і T-ГЛЛ.

Контрольну групу становили 53 практично здорових дітей віком від 1 до 14 років.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за програмою «Statistica 5,5» (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За отриманими даними у дітей, хворих на ГЛЛ, незалежно від імунофенотипового підваріанту та етапу лікування хвороби, наявні різні прояви зниження функції гіпофізарно-тироїдної системи.

Основним морфологічним субстратом для тироїдної недостатності є зменшення об'єму щито-подібної залози. Показово, що у дебюті ГЛЛ немає достовірної різниці між об'ємом залози у дітей контрольної групи та хворих. Після початку інтенсивної терапії ГЛЛ відмічено тенденцію до змен-

Таблиця 2

Морфофункціональний стан гіпофізарно-тироїдної системи під час проведення програмної терапії ГЛЛ у дітей

Показники морфо-функціонального стану гіпофізарно-тироїдної системи	Етапи дослідження														Контрольна група
	Цитостатична терапія							Променева терапія							
	Імунофенотипові підваріанти ГЛЛ							Імунофенотипові підваріанти ГЛЛ							
	pro-B	Com-mon	pre-B	B+T	B+My	B+T+My	T+My	pro-B	com-mon	pre-B	B+T	B+My	B+T+My	T+My	
V TG (см ³)	6,5±0,4*	6,2±0,5*	5,6±0,7*	5,9±0,4*	6,1±0,6*	6,7±0,5*	6,4±0,7*	6,6±0,4*	6,8±0,4*	6,9±0,4*	6,7±0,4*	7,0±0,4*	6,8±0,4*	6,9±0,4*	7,9±0,3
TTG (μМО/мл)	0,94±0,11*	0,91±0,10*	0,87±0,13*	0,89±0,10*	0,89±0,12*	0,92±0,14*	0,88±0,09*	0,94±0,11*	0,93±0,11*	0,91±0,11*	0,92±0,11*	0,95±0,11*	0,90±0,11*	0,89±0,11*	1,6±0,2
FT ₄ (пмоль/л)	9,3±0,4*	9,2±0,5*	8,8±0,4*	9,0±0,4*	9,4±0,6*	8,7±0,5*	9,1±0,7*	10,5±0,5*	10,9±0,5*	10,4±0,5*	10,6±0,5*	9,7±0,5*	10,3±0,5*	9,2±0,5*	16,2±0,5
TTG/FT ₄	0,1	0,09	0,09	0,09	0,1	0,1	0,09	0,09	0,08	0,09	0,08	0,09	0,09	0,09	0,1
antiTPO (МО/мл)	4,0±2,1	4,4±2,0	4,2±1,9	4,5±2,2	4,1±2,1	4,4±2,3	4,6±2,5	2,7±1,2*	2,9±1,2*	3,1±1,2*	2,5±1,2*	2,8±1,2*	3,0±1,2*	2,7±1,2*	0,12
antiTG (нг/мл)	0,98±0,07	0,92±0,06	0,97±0,08	0,93±0,05	0,98±0,07	0,96±0,09	0,95±0,06	2,1±0,6*	2,3±0,8*	2,0±0,7*	2,2±0,9*	2,1±0,6*	1,9±0,6*	2,0±0,7*	0,12

Примітка. * – достовірне значення порівняно з контрольною групою (p<0,05)

Таблиця 3

Морфофункціональний стан гіпофізарно-тироїдної системи у дітей, хворих на ГЛЛ, на етапі довготривалої ремісії

Показники морфофункціонального стану гіпофізарно-тироїдної системи	Етапи дослідження														Контрольна група
	Ремісія до 5 років							Ремісія понад 5 років							
	Імунофенотипові підваріанти ГЛЛ							Імунофенотипові підваріанти ГЛЛ							
	pro-B	Common	pre-B	B+T	B+My	B+T+My	T+My	pro-B	common	pre-B	B+T	B+My	B+T+My	T+My	
V TG (см ³)	6,4±0,3*	6,9±0,4*	6,8±0,3*	7,2±0,6*	6,9±0,5*	7,3±0,3*	7,5±0,4*	6,6±0,4*	6,8±0,9*	6,7±0,5*	7,4±0,48	6,9±0,6*	7,2±0,4*	7,4±0,6*	7,9±0,3
ТТГ (μМО/мл)	0,92±0,12*	0,98±0,11*	0,95±0,13*	0,94±0,12*	0,96±0,10*	0,98±0,13*	0,93±0,11*	0,94±0,09*	0,96±0,08*	0,97±0,09*	0,95±0,07*	0,94±0,06*	0,99±0,09*	0,95±0,08*	1,6±0,2
FT ₄ (пмоль/л)	8,9±0,3*	8,7±0,5*	8,8±0,3*	9,2±0,3*	9,0±0,4*	8,7±0,6*	8,9±0,5*	9,2±0,4*	9,4±0,5*	9,1±0,4*	9,3±0,3*	9,2±0,46*	9,5±0,4*	9,0±0,4*	16,2±0,5
ТТГ/FT ₄	0,10	0,11	0,10	0,10	0,11	0,11	0,10	0,10	0,10	0,10	0,11	0,10	0,10	0,11	0,10
antiTPO (МО/мл)	4,2±2,6*	4,4±2,8*	4,2±2,4*	4,1±2,7*	3,7±2,4*	4,0±2,9*	3,9±2,5*	1,9±1,2*	1,5±0,2*	1,1±0,5*	1,5±0,3*	1,3±0,4*	0,8±0,5*	0,9±0,4*	0,12
antiTG (пг/мл)	2,8±1,8*	2,5±1,9*	2,9±1,5*	2,8±1,8*	2,8±1,7*	2,4±1,4*	2,5±1,1*	0,23±0,07	0,29±0,06	0,21±0,08	0,17±0,05	0,20±0,07	0,19±0,09	0,25±0,06	0,12

Примітка. * – достовірне значення порівняно з контрольною групою (p<0,05).

шення цього показника в середньому до $6,2 \pm 0,5$ см³ під час цитостатичної та до $6,8 \pm 0,4$ см³ – під час променевої терапії, що істотно відрізнялось від показників контрольної групи ($7,9 \pm 0,3$ см³). На етапах довготривалої ремісії спостерігали зростання об'єму щитоподібної залози, однак він залишався меншим, ніж у здорових дітей ($7,0 \pm 0,3$ см³). Зазначимо, що найменші розміри щитоподібної залози спостерігали у дітей хворих на pre-B-ГЛЛ під час інтенсивної фази цитостатичної терапії ($5,6 \pm 0,7$ см³, p<0,05). На етапі променевої терапії мінімальний об'єм залози зафіксовано у хворих з pro-B підваріантом ГЛЛ ($6,6 \pm 0,4$ см³, p<0,05).

Із динамікою змін розмірів щитоподібної залози корелюють зміни гормонального профілю. Слід зазначити, що на початку захворювання при відсутності достовірних змін розмірів залози, наявне суттєве зниження рівня тироксину в усіх імунофенотипових підваріантах. У відповідності до системи зворотного зв'язку спостерігалось зростання концентрації ТТГ, яке не було достовірно значимим порівняно з показниками контрольної групи ($1,8 \pm 0,2$ μМО/мл та $1,6 \pm 0,2$ μМО/мл відповідно). Під час проведення інтенсивної фази цитостатичної терапії ГЛЛ відмічалось подальше зменшення концентрації тироксину у сироватці крові хворих дітей. При цьому спостерігалось суттєве зниження ТТГ до $0,9 \pm 0,12$ μМО/мл, що суперечить принципам саморегуляції діяльності щитоподібної залози та гіпофіза. На різних етапах довготривалої ремісії зберігалася така ж динаміка, яка полягала як у зниженні концентрації тироксину, так і ТТГ у сироватці крові хворих загальної групи.

Спрямованість змін гормонального профілю при різних імунофенотипових підваріантах ГЛЛ

не відрізнялась від змін у хворих загальної групи. Зазначимо, що мінімальне значення тироксину у дебюті хвороби спостерігали у дітей з B+My-ГЛЛ ($10,4 \pm 0,61$ пмоль/л, p<0,05). Під час цитостатичної терапії найнижчими показники тироксину були при B+T+My-ГЛЛ ($8,7 \pm 0,5$ пмоль/л, p<0,05), а під час променевого лікування – при T+My-ГЛЛ ($9,2 \pm 0,5$ пмоль/л, p<0,05). У терміні ремісії понад п'ять років не відбулося значного зростання концентрації даного гормону. Найвищий його рівень зафіксовано у дітей з B+T+My-ГЛЛ ($9,5 \pm 0,4$ пмоль/л, p<0,05). Коливання концентрації ТТГ на різних етапах лікування залежно від імунофенотипових підваріантів ГЛЛ були незначними.

Для визначення природи та характеру патологічних імунних реакцій у дітей, хворих на ГЛЛ, нами проводилось визначення антитіл до тиропероксидази та тироглобуліну, які розглядалися як маркери автоімунного процесу у щитоподібній залозі. У дебюті захворювання спостерігалось достовірне зростання титрів антитіл до гранично допустимих значень, яке не залежало від імунофенотипового підваріанту лейкемії. Під час проведення цитостатичного лікування відмічалась тенденція до зниження титру антитіл як до тироглобуліну, так і до пероксидази. Однак, під час проведення променевої терапії зафіксовано відмінності динаміки рівнів антитіл. Так, концентрація антитіл до тиропероксидази продовжувала знижуватись, тоді як концентрація антитіл до тироглобуліну починала зростати. Остання досягала свого максимального рівня у період ремісії до п'яти років. У більш пізніх термінах довготривалої ремісії титр антитіл як до тироглобуліну, так і до тиропероксидази знижувався, наближаючись до показників контр-

ольної групи. Зазначимо, що найбільший рівень антитіл до тиропероксидази зафіксовано у дітей з рго-В-ГЛЛ та В+Т-ГЛЛ у дебюті захворювання ($6,4 \pm 0,2$ МО/мл). Максимальний рівень антитіл до тиреоглобуліну спостерігався у дітей з рге-В-підваріантом ГЛЛ ($2,9 \pm 1,5$ нг/мл).

На особливу увагу заслуговує відсутність змін кореляційних взаємозв'язків між показниками ТТГ і FT_4 та коливаннями антитіл до тиропероксидази та тиреоглобуліну у динаміці хвороби, що свідчить про напруженість імунної системи і ризик розвитку автоімунного процесу у дітей, хворих на ГЛЛ.

За літературними даними під час проведення програмної терапії ГЛЛ у дітей відбуваються порушення у функції щитоподібної залози. Так, деякими дослідниками виявлено слабкий або компенсований гіпотирозидизм як на етапі інтенсивної фази лікування, так і у періоді довготривалої ремісії, що проявлялось підвищенням концентрації ТТГ та зниженням рівня тироксину у сироватці крові дітей, хворих на ГЛЛ. Крім того, в окремих випадках також виявлено порушення інтелектуального розвитку цих дітей [14]. Деякі вчені спостерігали центральний гіпотирозидизм, що на їхню думку пов'язано із опроміненням ЦНС [2, 4, 15]. Інші дослідники, які вивчали вплив цитостатичних середників на функцію щитоподібної залози, зазначили, що вони не мають додаткового впливу на тироїдну вісь у дітей, хворих на ГЛЛ [7, 13]. Натомість інші дослідники вважають, що хіміотерапія все ж таки сприяє розвитку тироїдної дисфункції [14].

За нашими даними у дебюті хвороби спостерігався сильний зворотний функціональний зв'язок між гіпофізом і щитоподібною залозою (вірогідне підвищення коефіцієнта ТТГ/ BT_4). Під час цитостатичного лікування принцип саморегулюючої системи втрачався, що посилювалось на етапі променевого лікування. Вірогідне зниження всіх ланок гіпофізарно-тироїдної системи свідчить про змішаний характер гіпотирозу, при якому, мабуть, страждає і секреція тироліберинів у гіпоталамусі.

ВИСНОВКИ

Аналіз показників морфофункціонального стану гіпофізарно-тироїдної системи на різних етапах перебігу ГЛЛ у дітей свідчить про вірогідну редукцію об'єму щитоподібної залози, вірогідне зменшення концентрації тиротропного гормону та вільної фракції тироксину при відносній стабільності коефіцієнта ТТГ/ BT_4 . Це вказує на значне зниження функції гіпоталамо-гіпофізарно-тироїдної системи, спричинене як хіміотерапевтичними середниками, так і променевим лікуванням ГЛЛ у дітей. Підвищення концентрації антитіл до тироглобуліну та тиропероксидази на всіх етапах до-

слідження вказує на скопроментованість імунної системи щодо виникнення автоімунного ушкодження щитоподібної залози.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bottomley S., Kassner E. Late effects of childhood cancer therapy. *Journal of Pediatric Nursing*. 2003; 18: 126–133.
2. Campbell I. Hypothalamic and pituitary function. *Anaesthesia and intensive care medicine*. 2008; 9: 417–419.
3. Campbell I. Thyroid and parathyroid hormones and calcium homeostasis. *Anaesthesia and intensive care medicine*. 2008; 9: 428–431.
4. Cross N., Glantz M. Neurologic complications of radiation therapy. *Neurologic Clinics*. 2003; 21: 249–277.
5. Helen A., Spoudeas H. Growth and endocrine function after chemotherapy and radiotherapy in childhood. *European Journal of Cancer*. 2002; 38: 1748–1759.
6. Howard S., Ching-Hon Pui. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Reviews*. 2002; 16: 225–243.
7. James D., Bursell H., Warner J. Interpretation of thyroid function in children. *Paediatrics and Child Health*. 2007; 17: 361–366.
8. Jereczek-Fossa B., Alterio D., Jassem J. et al. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer Treatment Reviews*. 2004; 30: 369–384.
9. Laurie E. Cohen. Endocrine Late Effects of Cancer Treatment. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2005; 34: 769–789.
10. Lillian Meacham. Endocrine late effects of childhood cancer therapy. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2003; 33: 217–242.
11. Mohn A., Chiarelli F., Di Marzio A. et al. Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Endocrinol Invest*. 1997; 20: 215–219.
12. O'Brien M., Lacayo N. Acute Leukemia in Children. *Disease-A-Month*. 2008; 54: 202–225.
13. Schmiegelow M. Endocrinological late effects following radiotherapy and chemotherapy of childhood brain tumours. *Danish Medical Bulletin*. 2006; 53: 326–341.
14. Shalet S., Beardwell C., Twomey J. et al. Endocrine function following the treatment of acute leukemia in childhood. *The Journal of Pediatrics*. 1977; 90: 920–923.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Дубей Л.Я., Ябчанка О.В., Дубей Н.В.,
Дорош О.И., Цымбалюк И.П., Трояновская О.О.,
Румянцева А.П.

Резюме. Исследовано концентрацию тиреотропного гормона (ТТГ) свободного тироксина (FT_4) (ммунохемилюминисцентный метод), титр антител к тиреоглобулину (antiTG) и тиропероксидазе (antiTPO) (радиоиммунологический метод) в сыворотке крови, а также сонографическое исследование щитовидной железы у 89 детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). При оценке показателей морфофункционального состояния гипоталамо-тиреоидной системы во время проведе-

ния протокольной терапии ОЛЛ у детей наблюдается умеренная редукция объема щитовидной железы, существенное уменьшение концентрации тиреотропного гормона и свободной фракции тироксина в сыворотке крови при относительной стабильности коэффициента TTG/FT_4 . Это объясняется применением химиотерапевтических средств и лучевой терапии у детей с ОЛЛ, что значительно снижает функцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Соответствующие изменения в гипоталамо-тиреоидной оси продолжают наблюдаться как в ранних (до пяти лет), так и поздних (после пяти лет) сроках длительной ремиссии и рассматриваются нами как последствия специфической терапии. Что касается антител к тиреоглобулину и микросомальным фракциям, то наличие достоверного повышения уровня антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе на всех этапах исследования свидетельствует о патологической гиперреактивности иммунной системы и риске развития аутоиммунного повреждения щитовидной железы.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, дети, программная терапия, длительная ремиссия, тиреотропный гормон, свободный тироксин, антитела к тиреоглобулину, антитела к тиреопероксидазе.

THE CONCENTRATION OF DRENOCORTICOTROPIC HORMONE AND CORTISOL IN BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Dubey L.Ya., Yabchanka O.V., Dubey N.V., Dorosh O.I., Tsybaluk I.P., Troyanovska O.O., Rumyantzeva P.

Summary. The concentration of thyrotrophic hormone (TTG) and free thyroxin (FT_4) (immunochemoluminescent method), the level of antibody to microsomal fractions (antiTPO) and antibody to thyroglobulin (antiTG) in blood serum was studied, ultrasound research of thyroid gland was

conducted in 89 children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). At the estimation of morphofunctional state of hypothalamic-thyroid system indexes during the program ALL therapy, children had moderate reduction of thyroid gland volume, diminishing of the concentration of thyrotrophic hormone and free thyroxin in blood serum with stable ratio TTG/FT_4 . It can be explained by decline of hypothalamo-hypophysar-thyroid system function, caused by the chemotherapy and X-ray therapy of ALL in children. Changes in hypothalamo-thyroid axis continue to be observed both at the early (to five years) and the late (after five years) terms of long-term remission, what is estimated by as side effect of specific therapy. Increased level of the antiTPO and antiTG on all stages of ALL indicate on hyperreactivity of immune system and risk of autoimmune damages of thyroid gland.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, children, program chemotherapy, long-term remission, thyrotrophic hormone, free thyroxin, antibody to thyroperoxidase, antibody to thyroglobulin.

Адреса для листування:

Дубей Леонід Ярославович,
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України»,
вул. Генерала Чупринки, 45,
м. Львів, 79044; тел.: (032) 238 32 47,
email: dubey@ukr.net

УДК 615.277.3., 543.852.6

Паносян Т.Р., ^{1,2}Казарян П.А.,
²Кочикян Т.В., ²Арутюнян В.С.,
¹Саакян Л.С.

¹Гематологический центр им.
 Р.О.Еоляна МЗ РА

²Ереванский Государственный
 университет МОН РА

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ВАС-167 - ПРОИЗВОДНОГО 4-БУТАНОЛИДОВ

Резюме. Установлено, что применение производного 4-бутанолидов приводит к определенной нормализации активности Na/K-, Mg- АТФ-аз в ткани селезенки, мембран эритроцитов и лимфоцитов крови при саркоме-180.

Ключевые слова: саркома-180, противоопухолевая терапия, производные 4-бутанолидов, эффективность.

Успехи терапии онкологических заболеваний определяются раскрытием механизмов нарушенных метаболических процессов и разработкой новейших методов их коррекции.

По литературным данным [3, 5, 7], 10 – 15% всех злокачественных новообразований составляют саркомы – опухоли различного генеза. В большинстве случаев они возникают спонтанно, без видимых причин, а к факторам их риска относят химические канцерогены, ионизирующее излучение, отягощенную наследственность. Саркомы встречаются в любом возрасте, но чаще всего – у людей с белым цветом кожи после 40 лет (средний возраст заболевших 50 лет). Других существенных закономерностей не выявлено [5, 6].

Частота заболеваемости саркомой составляет около одного случая на 1 млн. населения в год или около 6000 случаев в год, в абсолютном выражении среди всего населения земли. Смертность от саркомы достаточно высока и достигает 50% от общего числа заболевших [5].

По частоте первичной локализации саркомы в различных органах и тканях на первом месте костная ткань; далее следуют мягкие ткани, лимфоидные органы, женские половые органы и другие ткани [6]. Для большинства сарком характерна выраженная склонность к метастазированию как гематогенным, так и лимфогенным путем. Часто возникают рецидивы, в том числе после радикального удаления опухоли [1].

В патогенезе злокачественных новообразований, а также их осложнений важную роль играют нарушениям антиоксидантного статуса организма, ведущим к токсическому повреждению клеточных мембран и углублению синдрома эндогенной интоксикации. Показано [6, 7], что при саркоме опухоль в организме хозяина вызывает окислительный стресс – свободно-радикальный процесс, сопровождающийся подавлением активности большинства компонентов антиоксидантной системы

защиты организма и накоплением продуктов перекисления липидов (ПОЛ).

С позиций современной мембранологии, патогенез многих заболеваний связан с изменением структуры и функции биологических мембран, в формировании которых важная роль принадлежит фосфолипидам (ФЛ), а изменение скорости ПОЛ является одним из проявлений структурно-функциональных нарушений биомембран [2]. Продукты ПОЛ влияют на биологическую активность клеток, проницаемость и ригидность мембран, стимулируют фагоцитоз, инактивируют мембраносвязанные и липидзависимые ферментные системы [3 – 6].

Хотя в научной литературе имеются данные о состоянии процессов ПОЛ и антиоксидантной системы при различных опухолях, в том числе и при саркоме-180, однако комплексная оценка поврежденной биомембран с учетом деятельности мембранзависимых ферментных систем не встречается.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

В связи с вышеизложенным, цель настоящей работы состояла в выяснении некоторых патогенетических механизмов развития опухолевого процесса при саркоме-180, путем исследования активности некоторых интегральных транспортных белков (Na/K- и Mg-АТФаз) в эритроцитах и лимфоцитах крови и клетках ткани селезенки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты были выполнены на 60 беспородных мышах, массой 22 – 25 г. Формирование модели солидной опухоли проводилось путем перививки опухолевого штамма саркома-180.

Саркома-180 (S-180) является экспериментальной опухолью веретенноклеточного происхождения, полученной в результате введения диметилбензантрацена в подкожную клетчатку животных (Погосянц Е.Е., 1957).

Штамм S-180 пассировался на мышах в возрасте 3 месяцев. Экспериментальную опухоль сарко-

мы брали на 14 день ее развития. Перевивка начиналась с дачи наркоза мыши-донору, затем подкожная опухоль вылущивалась для измельчения. Кусочки опухолевой ткани диаметром 1 мм (инкулум) с 0,5 – 1 мл раствора Хенкса (без фенолового красного) вводились мышам-реципиенту.

Производное 4-бутанолидов (ВАС-167) вводили через 48 часов после перевивки. Препарат вводился внутривентриально в течение 6 дней непрерывно, однократно в виде водного раствора (из расчета 0,2 мг/кг массы животного). Терапевтический эффект оценивали по степени ингибирования роста опухоли в процентах к контролю.

Для проведения исследования экспериментальные животные были распределены следующим образом: первая группа – интактная (20 мышей) – Животные не подвергались никаким воздействиям, содержались в стандартных условиях. Вторая группа – саркома (18 мышей). Животным была привита опухоль S-180, срок развития которой на момент перевивки составил 14 суток. Животные не подвергались никаким воздействиям и содержались в стандартных условиях до наступления смерти. Третья группа – лечение (18 мышей). Животным была привита опухоль S-180, срок развития которой на момент перевивки составил 14 суток. Животным вводили препарат в течение 3 дней однократно.

Животных декапитировали под эфирным наркозом, производили забор крови. В исследованиях использовали мембраны эритроцитов и лимфоцитов крови и гомогенаты ткани селезенки, полученные общепринятыми методами дифференциального центрифугирования.

Определение активности АТФ-аз проводили по модифицированному методу Фиске и Субарроу [4], основанному на регистрации прироста неорганического фосфора в среде в ходе АТФазной реакции. Среда определения Na^+ , K^+ -АТФазы, помимо необходимых катионов, содержала 0,1 мМ убаин. Реакцию начинали добавлением в пробы раствора АТФ нужной концентрации, прекращали с помощью 5 % раствора ТХУ.

Активность Na^+ , K^+ -АТФазы изучали по разности между общей АТФазной активностью и активностью Mg^{2+} -зависимой АТФазы. Активность ферментов выражали в мкг неорганического фосфора на мг белка. Оптическую плотность измеряли на СФ-46 при длине волны 700 нм.

Статистическую обработку данных производили с учетом критерия достоверности по Фишеру-Стьюденту.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях нашего эксперимента, при оценке противоопухолевой активности по степени инги-

бирования роста опухоли (в % к контролю) установлено, что ВАС-167 – производное 4-бутанолидов при внутривентриальном введении приводит к угнетению роста опухоли на 35–40%.

Учитывая, что важнейшим свойством мембран, в том числе и иммунокомпетентных клеток, является обеспечение избирательной проницаемости ионов и различных веществ, а также роль АТФазной системы в обеспечении активного транспорта через плазматические мембраны, представляло интерес изучение активности Na/K - и Mg -АТФ-аз, важнейших регуляторов клеточного метаболизма.

Согласно полученным данным, при саркоме-180 наблюдается существенные изменения активности липидзависимых и мембраносвязанных АТФ-аз как в эритроцитах и лимфоцитах крови, так и в ткани селезенки (рис. 1-3). При этом в мембранах эритроцитов крови (рис.1) установлено статистически достоверное ($p < 0,01$) снижение Na/K -АТФазной активности, с одновременным почти двукратным снижением активности Mg -АТФазы.

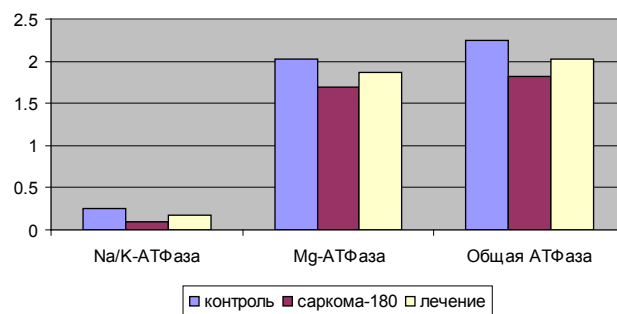


Рис. 1. Изменение активности АТФаз в мембранах эритроцитов крови при саркоме-180 (в мкг $\text{P}_i/\text{мг}$ белка)

После введения препарата ВАС-167 в эритроцитах крови активность Na/K -АТФазы приближается к норме, деятельность Mg -АТФазы усиливается, однако не доходит до уровня контрольных величин.

Примечательно, что по нашим данным изменения деятельности АТФаз в мембранах лимфоцитов и клеток ткани селезенки более выражены ($< 0,001$), по сравнению с таковыми в эритроцитах крови (рис.2, 3). При этом активность Na/K -АТФазы в лимфоцитарных мембранах подавляется почти в

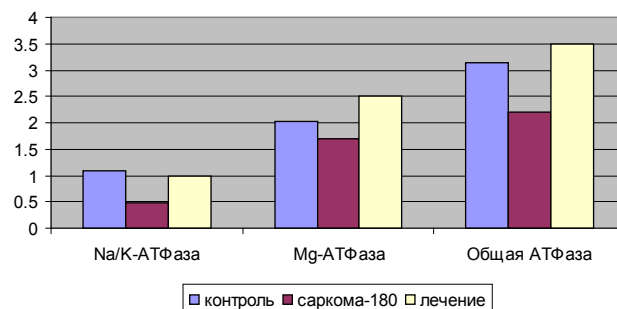


Рис. 2. Изменение активности АТФаз в мембранах лимфоцитов крови при саркоме-180 (в мкг $\text{P}_i/\text{мг}$ белка)

два раза, а в мемранах клеток ткани селезенки на 70% по сравнению с контрольными данными.

В условиях патологии деятельность Mg-АТФазы и общей АТФазной активности заметно ингибируется, что указывает на вовлечение лимфоцитов и селезенки в процессы злокачественной трансформации.

Внутрибрюшинное введение производного VAS-167 приводит к активации мембранотранспортных энзимов до уровня контрольных величин, что безусловно свидетельствует о возможной интенсификации иммунной и компенсаторно-приспособительной реакций организма под действием этого биологически активного соединения.

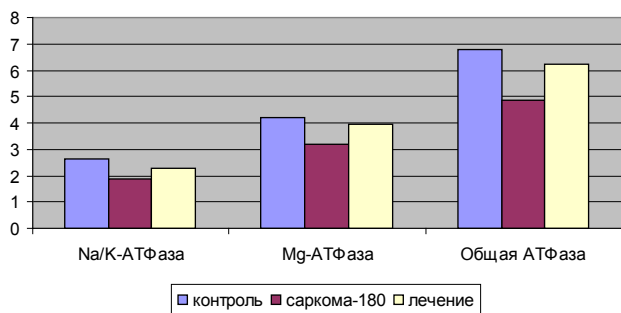


Рис. 3. Изменение активности АТФаз в мембранах клеток ткани селезенки при саркоме-180 (в мкг Фн/мг белка)

По современным представлениям [4, 7] изменение активности АТФаз главным образом связано с модификацией липидных компонентов биомембран, нарушением липид-липидных и липид-белковых взаимодействий, изменением физико-химических свойств мембранных структур клеток. Физиологическая роль липидной фазы мембранных структур заключается в создании микроокружения, обеспечивающего конформационную стабильность мембраносвязанных белков-ферментов, в том числе и АТФаз.

ВЫВОДЫ

Таким образом, можно заключить, что саркома-180 характеризуется нарушением деятельности мембраносвязанных ферментов и изменением качественного и количественного состава ФЛ биомембран [7]. Наблюдающиеся при этом изменения липид-липидных и липид-белковых взаимоотношений сопровождаются существенными изменениями со стороны важнейших функций мембранных образований, включая транспортные и мессенджерные процессы, рецепцию эндогенных метаболически активных соединений, механизмы клеточных контактов. Это, в свою очередь, может явиться серьезной предпосылкой для нарушения функционального состояния при саркоме-180.

Эффективность применения производного 4-бутанолитов (VAS-167) в условиях нашего эксперимента свидетельствует о возможной его про-

тивопухоловой активности при саркоме-180 и создает предпосылки для его дальнейших предклинических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисян А.А., Токмаджян Г.Г. Биологически активные производные 2-бутен- и 3-бутен-4-олидов. Хим. журнал Армении. 1992, 46, 3-4:219 – 236.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах Соровский образовательный журнал, 2000;6(12):13 – 19.
3. Гончарова Т.А. Влияние озонированного физиологического раствора на функциональное состояние печени крыс в норме и с саркомой-45. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Нижний Новгород; 1997:16с.
4. Захарова Н.Б., Рубин В.И. Лабораторное дело, 1980;12: 735 – 738.
5. Надирадзе Н.И., Грекулова А.Н., Ковтарадзе В.Г. Проницаемость мембран эритроцитов для Na⁺ и K⁺ и их фосфолипидный состав у больных гипертонической болезнью. Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1993;125, 2:135.
6. Щербатюк Т.Г. Влияние озонированного физиологического раствора на прооксидантную и антиоксидантную системы у крыс с саркомой-45. Автореф. дис. канд. биол. наук, Нижний Новгород, 1997: 27с.
7. Ghazaryan P.A., Panosyan T.R., Ghochikyan T.V., et al. Exchange of membrane phospholipid metabolism and ion-transport enzymatic systems activity at sarcoma-180 and after using VAS-167. Blood. 2010; 1(10): 25.

ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ VAS-167 – ПОХІДНОГО 4-БУТАНОЛІДІВ

Паносян Т.Р., Казарян П.А., Кочікян Т.В., Арутунян В.С., Саакян Л.С.

Резюме. Встановлено, що застосування похідного 4-бутанолітів призводить до певної нормалізації активності Na/K-, Mg- АТФ-аз в тканині селезінці, мембран еритроцитів і лімфоцитів крові при саркомі-180.

Ключові слова: саркома-180, протипухлинна терапія, похідні 4-бутанолітів, ефективність.

ANTITUMORAL ACTIVITY OF VAS-167 - 4-BUTANOLIDES DERIVATIVE

Panosyan T.R., Ghazaryan P.A., Ghochikyan T.V., Harutunyan V.S., Sahakyan L.S.

Summary. It has been established that application of a 4-butanolides derivative (VAS-167) results in a definite of Na/K-, and Mg- ATP-ases activity in spleen, blood erythrocyte and lymphocyte membranes mouses of sarcoma-180.

Key words: sarcoma -180, antitumoral therapie, 4-butanolides derivatives, effectivity

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Казарян Петрос Арамович –
Гематологічний центр МОЗ Вірменії
Ереванський державний університет.
Тел. (037410) 91300616;
E-mail: ghazarpa@yahoo.com

Надійшла 24.12.2011

УДК 616.151.514 -097 + 575.191

¹Стасишин О.В., ²Тиркус М.Я.,
¹Красівська В.В., ²Макух Г.В.,
¹Логінський В.Є.

¹ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», м. Львів

²ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», м. Львів

Ключові слова: гемофілія, інгібітор, ген, нуклеотидний поліморфізм, *CTLA-4*.

ВСТУП

Основним методом лікування геморагічних проявів у хворих на гемофілію А на сьогоднішній день є замісна трансфузійна терапія препаратами фактора зсідання VIII (FVIII). Проте у 10-15% хворих на гемофілію А, а при тяжкій формі – у 25-30%, виникає резистентність до замісної терапії внаслідок появи імунних інгібіторів FVIII. Причини та чинники, які призводять до появи інгібіторів, до кінця не в'яшені [1]. У першу чергу, їх пов'язують з особою пацієнта (генетичні мутації, які спричинили структурні зміни білка FVIII, обтяжений «інгібіторний» сімейний анамнез, особливості генів основного комплексу гістосумісності та ін.). Велике значення надається впливу зовнішніх чинників, пов'язаних з лікуванням (вид препарату, режим його введення, інтенсивність лікування, вік, в якому розпочали лікування та ін.). В останні роки проведено низку досліджень, в яких продемонстровано зв'язок виникнення інгібітору FVIII з поліморфізмом генів імунної відповіді, зокрема, гена поверхневого антигену цитотоксичних Т-лімфоцитів-4 (*CTLA-4*, розміщеного на хромосомі 2q33). Високу частоту одиничних нуклеотидних поліморфізмів (SNP) гена *CTLA-4* виявлено при деяких автоімунних захворюваннях [5, 7, 11]. SNP в ділянці промотора гена в позиції –318 (С або Т) пов'язують з тиреоїдитом Хашимото, хворобою Грейвса, розсіяним склерозом і грануломатозом Вегенера [5]. SNP екзону 1 в позиції +49 (А або G) асоційований з хворобою Грейвса і системним червоним вовчаком. Нещодавно виявлено зв'язок цього SNP з набутою гемофілією [10]. В роботі J. Astermark і співавт. [2] показано, що при виникненні імунної відповіді на інфузії препаратів FVIII

ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА *CTLA-4* У ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ А І ПОЯВА ІМУННИХ ІНГІБІТОРІВ ФАКТОРА VIII

Резюме. Представлено результати дослідження взаємозв'язку між генетичними поліморфізмами 318 С>Т та 49 А>G гена *CTLA-4* та виникненням інгібітору FVIII у 71 хворого на гемофілію А (45 осіб без інгібітору і 26 з постійним інгібітором FVIII) віком від 7 до 65 років (медіана віку – 26 років), та осіб контрольної групи, які є вихідцями і проживають на території західних областей України. У хворих на гемофілію виявлено достовірно вищу частоту алелі промотора –318Т гена *CTLA-4*, ТТ-генотипу та Т-фенотипу порівняно із здоровими особами, яка суттєво не залежить від появи інгібітору, та не виявлено суттєвих відмінностей у розподілі поліморфізму екзону 1 +49А>G гена *CTLA-4*. Результати дослідження свідчать про те, що, у цьому випадку переважають інші механізми регуляції імунної відповіді на введений FVIII. Отримані результати можуть підтверджувати алоімунний характер інгібітору у хворих на вроджену гемофілію.

наявність алеля –318 С>Т у хворих на гемофілію може сприяти посиленій дії *CTLA-4* на активованих Т-клітинах, тим самим протидіючи костимуляторним сигналам, необхідним для В7–CD28 взаємодії.

Отже, дослідження ролі генетичних факторів ризику, особливо, поліморфізму деяких генів імунної відповіді, у виникненні та змінах активності імунних інгібіторів у хворих на гемофілію представляє значний науковий інтерес. Результати опублікованих робіт про алельні варіанти –318 С>Т та 49 А>G гена *CTLA-4* при гемофілії значною мірою суперечливі [2, 10].

МЕТА

Дослідити взаємозв'язок між генетичними поліморфізмами 318 С>Т та 49 А>G гена *CTLA-4* та виникненням інгібітору FVIII у хворих на гемофілію А.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Матеріалом дослідження слугували зразки крові 71 хворого на гемофілію А, з них 45 осіб без інгібітору (І група; ГА) і 26 з постійним інгібітором FVIII (ІІ група; ПА), та осіб контрольної групи. В дослідній групі всі особи були чоловічої статі віком від 7 до 65 років (медіана віку – 26 років). Зразки для досліджень взято за інформованою згодою пацієнтів. Контрольну групу склали 50 здорових людей (60% – чоловіки, 40% – жінки) без обтяженого генетичного анамнезу. Всі обстежені особи (контрольної та дослідних груп) – вихідці і проживають на території західних областей України.

Діагноз гемофілії А, її тяжкості та наявності інгібітору FVIII встановлювали на основі гемостазіологічних досліджень методами, описаними нами раніше [6]. Легку форму гемофілії А стверджено у

10 пацієнтів, середнього ступеня тяжкості – у 25, тяжку – у 36 осіб.

У всіх пацієнтів дослідної та контрольної груп проводили виділення та очищення ДНК з лейкоцитів периферичної крові методом висолювання [8] та за допомогою комерційного набору Diatom DNA Prep 200 (ООО «Лаборатория Изоген», Росія).

Детекцію поліморфних варіантів промотерної ділянки –318 С>Т та екзону 1 49 А>G гена *CTLA-4* виконано за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) – H-ARMS-PCR (tetra-primer алель-специфічна реакція) [9]. Використовували олігонуклеотидні праймери та 2×PCR Master Mix (0,05 units/μl Taq DNA Polymerase, 4mM MgCl₂, 0,4mM dNTPs) виробництва Fermentas (Литва). ПЛР проводили в автоматичному режимі на термоциклері Терцик («ДНК-технология», Росія). Програма ПЛР включала такі етапи: активація 12 хв (95 °C); 5 циклів ПЛР у послідовному режимі: денатурація ДНК (94 °C) 30 с, відпал праймерів (62 °C) 30 с, елонгація ДНК (72 °C) 45 с; 30 циклів ПЛР за таким режимом: денатурація ДНК (94 °C) 30 с, відпал праймерів (57 °C) 30 с, елонгація ДНК (72 °C) 45 с та фінальна елонгація – 10 хв (72 °C).

Візуалізацію та аналіз продуктів ПЛР проводили шляхом електрофорезу в 2% агарозному гелі, який містив бромистий етидій; електрофореграми сканували на ультрафіолетовому транслюмінаторі ECX-15.M («VILBER LOURMAT», Франція). Результати сканування гелів фотографували цифровою камерою Gel Imager («HELICON», Росія) при довжині хвилі 256 нм.

Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості $p \leq 0,05$. Оцінювали співвідношення шансів (OR) з 95% довірчими інтервалами (CI) (Schlesselman J., 1982).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У роботі апробовано методику молекулярно-генетичного дослідження поліморфних варіантів *CTLA-4*: –318 С>Т та +49 А>G, виконаного за допомогою H-ARMS-PCR. В результаті ПЛР синтезуються такі фрагменти: С (контрольний фрагмент) – 701 п.н.; 318 С алель – 597 п.н.; 318 Т алель – 149 п.н.; 49 А алель – 230 п.н.; 49 G алель – 517 п.н.; Нар CG (гаплотип –318 С/49 G-специфічний фрагмент) – 420 п.н.

Електрофореграми молекулярно-генетичного дослідження поліморфних варіантів *CTLA-4* –318 С>Т та +49 А>G наведено на рис. 1 та рис. 2.

Молекулярно-генетичні дослідження поліморфних варіантів *CTLA-4*: 318 С>Т та 49 А>G проведено у 45 осіб з гемофілією А без інгібітору (група I – ГА), 26 осіб з гемофілією А, ускладненою інгібітором (група II – ІГА) та 50 осіб контрольної групи. За результатами генетичного тестування і

статистичних розрахунків встановлено розподіл алелей та генотипів поліморфних локусів 318 С>Т та 49 А>G гена *CTLA-4* у двох групах пацієнтів з гемофілією порівняно з контрольною групою.

Розподіл алелей, генотипу та фенотипу промотера –318 С>Т гена *CTLA-4* представлено у табл. 1. На основі отриманих результатів встановлено, що поліморфізми промотерної ділянки (–318 С>Т) гена *CTLA-4* мають такий розподіл: частота алелі Т, порівняно з контролем (9,0%), вища як у хворих на гемофілію без інгібітору (ГА – 25,6%; OR=3,47, CI 95% = 1,51-7,98), так і у хворих з постійним інгібітором (ІГА – 34,6%; OR=5,35, CI 95% = 2,19-13,6). Порівнюючи цей показник у дослідних групах, виявлено, що алель Т частіше виявляється у хворих на гемофілію з інгібітором, хоча між групами різниця не істотна. Гомозиготний ТТ генотип найчастіше знаходять у групі хворих з інгібітором (ІГА – 27,0%; OR=19,6, CI 95% = 2,22-172,81) порівняно з контролем (2,0%). У хворих на гемофілію без інгібітору частота ТТ генотипу також достовірно вища (ГА – 18,0%; OR= 11,20, CI 95% = 1,33-94,34), ніж в контрольній групі (2,0%), хоча суттєво не відрізняється від хворих з інгібітором. Т-позитивний фенотип достовірно частіше трапляється тільки у хворих на гемофілію з інгібітором (ІГА – 42,3%; OR=3,55, CI 95% = 1,24-10,17) порівняно з контролем (6,0%).

Розподіл алелей, генотипу та фенотипу екзону 1 49 А>G гена *CTLA-4* показано у табл. 2. Виявлено, що поліморфізм 49 А>G гена *CTLA-4*, а саме розподіл алелей А та G, генотипів АА, АG та GG, А-позитивного та G-позитивного фенотипів з однаковою частотою спостерігається у хворих на гемофілію А, незалежно від наявності інгібітору, і не відрізняється від контрольної групи.

Розподіл генотипів поліморфних локусів промотера –318 С>Т та екзону 1 49А>G гена *CTLA-4* у хворих на гемофілію А залежно від наявності інгібітору наведено у табл. 3. Частота генотипів у хворих I групи, в цілому, суттєво не відрізняється від показників у хворих II групи та порівняно з контрольною групою. Проте у хворих на гемофілію А з інгібітором виявлено суттєво вищу частоту екзон 1-промотерного генотипу АА/ТТ *CTLA-4* (ІГА – 23,1%; OR=14,7, CI 95% = 1,66-130,04) порівняно з контролем (2,0%). Однак різниця у частоті генотипу АА/ТТ між групами хворих з інгібітором та без інгібітору (ГА – 13,3%; OR=1,95, CI 95% = 0,56-6,83) не достовірна.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Продукт гена *CTLA-4* (цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований антиген 4) відіграє важливу роль у контролі активації Т-клітин. Сучасна модель активації Т-клітин передбачає наявність 2

сигналів. Перший специфічний сигнал поступає під час зв'язування комплексу «антиген + МНС» антигенпрезентуючої клітини з Т-клітинним рецептором. Другий неспецифічний сигнал виникає після з'єднання іншого рецептора Т-клітини (CD28) з його лігандами B7-1 (CD 80) і B7-2 (CD 86) на поверхні антигенпредставляючої клітини. Другий сигнал називають ко-стимуляційним. Після поступлення обох сигналів Т-клітина активується, вона починає продукувати цитокіни, і настає її подальша проліферація. Експонування рецептора CTLA-4 (CD152) гальмує процес активації Т-клітини внаслідок конкурентного зв'язування CD152 з тими ж лігандами B7-1 і B7-2, що переводить Т-клітину в стан анергії, вона перестає відповідати на стимуляційні сигнали, після чого настає її запрограмована смерть (апоптоз). Біохімічна структура рецепторів CTLA-4 і CD28 дуже подібна. Порушення взаємодії цих білків з рецепторами B7-1 і B7-2 може бути однією з причин аутоімунних хвороб.

Ген *CTLA-4* розміщений на хромосомі 2q33 і складається з 3 екзонів. Перший екзон кодує сигнальний пептид і позаклітинний білковий пептид, який містить 116 амінокислот. В цьому екзоні, в кодоні 17, розташований поліморфізм Ala/Thr, зчеплений з багатьма аутоімунними хворобами. Останні спостереження показали, що найважливіші локуси схильності до аутоімунних хвороб лежать в ділянках *HLA* (6p21) і *CTLA-4* (2q31-2q33). Вони приблизно у половині випадків визначають генетичну схильність до цих недуг.

Рецептор CTLA-4 появляється, головним чином, на активованих Т-клітинах. Він виступає як негативний регулятор активації Т-клітин, конкуруючи з CD28 при його зв'язуванні з молекулою B7 [4]. Встановлено, що блокада цієї взаємодії за допомогою CTLA-4-антитіл посилює проліферацію Т-клітин і В-клітинну активність [3]. Виявлено одиничні нуклеотидні поліморфізми (SNP) в гені CTLA-4, важливі для модулювання імунної відповіді у хворих з антитіло-опосередкованими аутоімунними хворобами. До них відносяться два SNP. Перший з них розташований у промотерній ділянці гена в позиції -318 (С або Т) [7]. Т-алелі пов'язують з регулюванням функції CTLA-4 на активованих Т-клітинах, а саме протидії ко-стимулюючому сигналу, який подається внаслідок B7-CD28 взаємодії для початку імунної відповіді. Другий SNP знаходиться у екзоні I в положенні +49 (А або G); він призводить до заміщення треоніну на аланін у лідерному пептиді [10]. Досліди *in vitro* показали, що 49 А/G диморфізм *CTLA-4*, який призводить до заміни амінокислот Thr на Ala в лідерному пептиді, може вплинути на рівень і характер експресії

білка і таким чином змінити функцію рецепторів CTLA-4 [11]. Встановлено, що гальмівна дія CTLA-4 на Т-клітин менш сильна в осіб з G/G, ніж з А/А алелями [2,7].

Імуномодуляційна роль CTLA-4 послаблюється в осіб з G/G порівняно з А/А поліморфізмом, що пов'язують з функціональними дефектами CTLA-4, а не дисбалансом між розчинним і мембранозв'язаним CTLA-4. Зв'язок між поліморфізмом 49 А/G генів *CTLA-4* при набутій гемофілії наводить на думку про можливу відсутність CTLA-4-залежних механізмів регулювання функцій Т-клітин, що сприяє виникненню цієї хвороби. При класичній гемофілії, ускладненій появою інгібітору, за результатами наших досліджень, суттєвих відмінностей у розподілі поліморфізму 49А>G гена CTLA-4 порівняно з хворими на неускладнену гемофілію та із здоровими не виявлено. Ці результати співпадають з попередніми висновками, отриманими J. Astermark і співавт. [2].

Ми виявили істотно вищу частоту -318Т алелі промотера *CTLA-4*, ТТ-генотипу та Т-фенотипу у хворих на гемофілію, ускладнену інгібітором, порівняно з контрольною групою. Однак частота Т-алелі та ТТ-генотипу також достовірно вища у групі хворих без інгібітору порівняно з контролем. Відповідно, між дослідними групами відсутня достовірна різниця у показниках поліморфізму *CTLA-4* -318С>Т. Отримані нами результати відрізняються від тих, які представила шведська група дослідників [2]. Можливо, це пов'язано з етнічним складом нашої вибірки. Оскільки Т-алель промотера -318 пов'язана з підвищеною експресією CTLA-4 [10], то вища частота цієї алелі у хворих на гемофілію незалежно від наявності інгібітору може свідчити про те, що цей механізм у хворих на гемофілію А не відіграє суттєвої ролі у розвитку інгібітору. Очевидно, переважають інші механізми імунної відповіді на введений FVIII. Результати наших досліджень також можуть підтверджувати алоімунний характер інгібітору та свідчити про незначну роль аутоімунного механізму в розвитку інгібітору у хворих на вроджену гемофілію. Можливо, навпаки, переважання Т-алелі, ТТ-генотипу та Т-фенотипу у хворих на гемофілію А еволюційно сформувалося з метою пригнічення імунної відповіді на зовнішній FVIII у хворих із спадковим дефіцитом цього фактора. Такий висновок може підтверджувати той факт, що у хворих на спорадичну гемофілію А (хвороба у I поколінні) інгібітор виникає частіше, ніж у хворих на спадкову форму гемофілії А. Таким чином, отримані результати разом з іншими нещодавніми повідомленнями [1] переконливо показують, що формування інгібітору у хворих на гемофілію

це складний полігенний процес, який включає як тип мутації FVIII, так і поліморфізм генів імунної відповідь, у тому числі тих, що кодують і CTLA-4. Безсумнівно, надалі буде виявлено більше інших генетичних детермінант, зокрема, потребує подальшого вивчення роль системи HLA. Виходячи з твердження, що формування імунних інгібіторів до FVIII є подією, залежною від Т-гелперів, у яку також включені антигенпрезентуючі клітини та В-лімфоцити, дослідження факторів, які впливають та регулюють ці імунні механізми, надзвичайно актуальні. Крім того, не можна не враховувати роль зовнішніх факторів, які ймовірно, впливають на остаточну імунну відповідь на замісне введення факторів зсідання крові.

ВИСНОВКИ

У хворих на гемофілію виявлено достовірно вищу частоту алелі промотера -318Т гена CTLA-4, TT-генотипу та Т-фенотипу порівняно із здоровими особами, яка суттєво не залежить від появи інгібітору.

При класичній гемофілії, ускладненій появою інгібітору, суттєвих відмінностей у розподілі поліморфізму екзону 1 +49A>G гена CTLA-4 порівняно з хворими на неускладнену гемофілію та із здоровими особами не виявлено.

Результати дослідження свідчать про те, що поліморфізм промотерної ділянки -318 C>T та екзону 1 +49 A>G гена CTLA-4 у хворих на гемофілію А, які є вихідцями і проживають на території західних областей України, не відіграє суттєвої ролі у розвитку інгібітору. Очевидно, у цьому випадку переважають інші механізми регуляції імунної відповіді на введення FVIII.

Отримані результати можуть підтверджувати алоімунний характер інгібітору та свідчити про незначну роль автоімунного механізму в розвитку інгібітору у хворих на вроджену гемофілію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Astermark J. Why do inhibitors develop? Principles of and factors influencing the risk for inhibitor development in haemophilia. *Haemophilia* 2006;12(suppl.3): 52–60.
2. Astermark J., Wang X, Oldenburg J. et al. Polymorphisms in the CTLA-4 gene and inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *J. Thromb Haemost* 2007; 5; 2: 263–365.
3. Homann D., Dummer W., Wolfe T. et al. Lack of intrinsic CTLA-4 expression has minimal effect on regulation of antiviral T-cell immunity. *J Virolog* 2006; 80; 1: 270–280.
4. Im J.S., Quinn A., Sercarz E.E. et al. Molecular profile of the T cell receptors of regulatory and effector CD4+ T cells recognizing overlapping determinants on glutamic acid decarboxylase. *Mol Immunol*. 2004; 40; 13: 971–980.
5. Hauben E., Agranov E., Gothilf A. et al. Posttraumatic therapeutic vaccination with modified myelin self-antigen

prevents complete paralysis while avoiding autoimmune disease. *J Clin Invest*. 2001;108; 4: 591–599.

6. Kitchen S., McCraw A. Diagnosis of haemophilia and other bleeding disorders. A laboratory manual. Canada, Montreal: World Federation of Hemophilia (WFH). 2000: 108.

7. Lie-Ying Fan, Xiao-Qing Tu, Qu-Bo Cheng et al. Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 polymorphism confer susceptibility to primary biliary cirrosis and autoimmune hepatitis s Chinese population. *W J Gastroenterol* 2004; 10(20): 3056–3059.

8. Макух Г.В., Заставна Д.В., Туркус М.Я., Третяк Б.І., Чорна Л.Б. Спосіб виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові. Пат. 32044 UA, МПК G01N33/49 (2006.01) (заявник ДУ «Інститут спадкової патології АМНУ») № u200801896; заявл. 14.02.2008; опубл. 25.04.2008, Бюл.№8.

9. Piccioli P., Serra M., Pedemonte S. et al. Hexaprimer Amplification Refractory Mutation System PCR for Simultaneous Single-Tube Genotyping of 2 Close Polymorphisms. *Clin Chemistry* 2008; 54: 227–229.

10. Pavlova A., Diaz-Lakava A., Zeitler H. et al. Increased frequency of the CTLA-4 49 A/G polymorphism in patients with acquired haemophilia A compared to healthy controls. *Haemophilia* 2008; 14: 355–360.

11. Pavoni D.P., Cerqueira L.B., Roxo V.M.M.S, Petzl-Erler M.L. Polymorphism of the promoter region and exon 1 of the CTLA4 gene in endemic pemphigus foliaceus Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2006; 39: 1227–1232.

12. Стасишин О.В., Красівська В.В. Поява нейтралізуючого інгібітору та сімейний анамнез у хворих на гемофілію. 36. мат. наук.-практ. конф. «Клінічні та експериментальні аспекти гематології та трансфузіології», Львів 26–27 травня 2011 року, ЗУКЦ, Львів, 2011: 112–113.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА CTLA-4 У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ А И ПОЯВЛЕНИЕ ИММУННЫХ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА VIII

Стасишин А.В., Туркус М.Я., Красивская В.В., Макух Г.В., Логинский В.С.

Резюме. Представлены результаты исследования взаимосвязи между генетическим полиморфизмом 318 C> T и 49 A> G гена CTLA-4 и возникновением ингибитора FVIII в 71 больного гемофилией А (45 больных без ингибитора и 26 с постоянным ингибитором FVIII) в возрасте от 7 до 65 лет (медиана 26 лет) и лиц контрольной группы, которые являются выходцами и проживают на территории западных областей Украины. У больных гемофилией выявлено достоверно более высокую частоту аллеля промотера -318Т гена CTLA-4, TT-генотипа и Т-фенотипа по сравнению со здоровыми лицами, которое существенно не зависит от появления ингибитора, и не обнаружено существенных различий в распределении полиморфизма в экзоне 1 +49A> G гена CTLA-4. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в этом случае преобладают другие механизмы регуляции иммунного ответа на введенный FVIII. Полученные результаты могут подтверждать алоиммунный характер ингибитора у больных врожденной гемофилией.

Ключевые слова: гемофилия, ингибитор, ген, нуклеотидный полиморфизм, CTLA-4

POLYMORPHISM OF THE CTLA-4 GENE IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A AND OCCURRENCE OF FACTOR VIII INHIBITORS

Stasyshyn A.V., Tyrkus M.J., Krasivska V.V., Makuch G.V., Loginsky V.E.

Summary The results of the study of the relationship between genetic polymorphism 318 C> T and 49 A> G of CTLA-4 gene and the developing of FVIII inhibitors in 71 patients with hemophilia A (45 patients without inhibitors and 26 with FVIII inhibitors) aged from 7 to 65 years (median age 26 years) and control group, who come from and live in the western regions of Ukraine were presented. In patients with hemophilia A significantly higher frequency of allele -318T promoter of CTLA-4 gene, the TT genotype and T-phenotype were revealed as compared with healthy

individuals, which did not significantly depend on the occurrence of an inhibitor, also no significant differences in the distribution of polymorphism in exon 1 +49A> G of gene CTLA -4 were found. These results indicate that in these cases other mechanisms of regulation of the immune response to injected FVIII dominate. The obtained results may demonstrate the alloimmune character of inhibitors in patients with congenital hemophilia.

Key words: hemophilia, inhibitor, gene, nucleotide polymorphism, CTLA-4

Адреса для листування:

Сташишин Олександра Василівна
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
79044 м. Львів, вул. генерала Чупринки, 45
Тел. 032 238 32 41
E-mail: ostasyshyn@ukr.net

Надійшла 14.11.2011

УДК: 615.155.194.8-085.326:546.72:615.273.2:
615.015.34

ПЕРЕДОЗИРОВКА ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

Бенца Т.М.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л.Шупика, г. Киев

Резюме. В статье представлена информация о передозировке препаратов железа. Наблюдения показали, что последствия острых отравлений препаратов железа зависят от полученной дозы. Определен ряд ключевых принципов оптимальной терапии.

Ключевые слова: препараты железа, передозировка, лечение.

ВСТУПЛЕНИЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) является самым распространенным заболеванием системы крови. По данным различных авторов, более половины населения различных стран страдают ЖДА [3, 6, 9]. В результате этого снижается качество жизни пациентов, нарушается их работоспособность, возникают функциональные расстройства со стороны многих органов и систем. Для профилактики и лечения железодефицитных состояний применяют препараты железа, которые являются донаторами иона железа и стимулируют синтез гемоглобина [2]. В доступной научной медицинской литературе мы не встретили обобщающих статей, посвященных передозировке препаратов железа в практике врача-терапевта.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Обобщить данные литературы относительно передозировки препаратов железа в клинической практике.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Железо входит в состав множества комплексных минерально-витаминных препаратов для взрослых и детей, поэтому легкие случаи передозировки железа – достаточно частое явление. Детские поливитаминные комплексы, содержащие железо, высокобезопасны из-за ограниченного числа таблеток в упаковке. Однако случайный прием нескольких таблеток препарата железа для взрослых может повредить ребенку. Тяжелая передозировка железа бывает опасной и даже смертельной [1].

В клинической практике препараты железа применяются внутрь и парентерально. Большинство препаратов, применяемых внутрь, содержат ионизированное железо в виде солей двухвалентного железа: сульфат железа (тардиферон, гино-тардиферон, актиферрин, фенюльс, ферроградумет, ферроплекс, конферон, фенотек), хлорид железа (гемофер), лактат железа (гемостимулин), фумарат железа (хеферол, ранферон, ферронат), глюконат железа (мегаферин, ферронал). Различаются они по дозе солей железа, наличию дополнительных компонен-

тов (аскорбиновой и янтарной кислот, витаминов, фруктозы и др.), лекарственным формам (таблетки, драже, сиропы, растворы).

До недавнего времени для приема внутрь применялись исключительно соли двухвалентного железа, сейчас появились препараты нового поколения, содержащие неионизированное железо и представляющие собой многомолекулярные комплексы гидроокиси трехвалентного железа (мальтофер, феррум-лек) [5].

Препараты железа могут быть как монокомпонентными, так и поликомпонентными (тотема, ферроплекс, актиферрин, гино-тардиферон, сорбифер-дурулес, фенотек и др.). В последнее время все большую популярность приобретают препараты железа пролонгированного действия (сорбифер дурулес, тардиферон, гино-тардиферон, хеферол, ферроградумет) [5].

Высокий риск возникновения побочных эффектов и передозировки при терапии солями железа обусловлен механизмом всасывания двухвалентного железа [8]. Он осуществляется как при помощи активного транспорта, так и путем пассивной диффузии. Причем этот механизм работает даже после насыщения транспортных систем. Для связывания с трансферрином и апоферритином ион двухвалентного железа окисляется до трехвалентного, что способствует образованию свободных радикалов и активации свободно-радикальных (прооксидантных) реакций, вызывающих повреждение клеточных мембран, нарушение функций клеток и их гибель. Трехвалентное железо или транспортируется в костный мозг и задействуется в эритропоэзе, или хранится в виде запасов ферритина или гемосидерина. Ежедневно через кишечник, кожу и с мочой из организма теряется 1 мг железа [4].

Соли железа диссоциируют с выделением свободных ионов железа. Именно свободные ионы железа вызывают неприятный металлический привкус и могут служить причиной окрашивания эмали зубов. Кроме того, ионы железа, выделяющиеся в желудочно-кишечном тракте, даже после приема терапевтических доз приводят к локально-

му подразненню і пошкодженню слизистої оболочки желудка, викликають дифузний некроз і кровоизлияння. Поєтому препарати солей заліза часто викликають тошноту, болю в животі, почуття переповнення і тиску в епігастрії. Так як вільні іони заліза мають низький молекулярний вага, то при прийомі терапевтичних доз препаратів вільні іони заліза виділяються в шлунково-кишковий тракт і проникають в кров в прямій залежності від введеної дози шляхом пасивної дифузії навіть після того, як вичерпані можливості фізіологічного транспортного механізму. Таким чином, препарати солей заліза несуть ризик перенасичення вільним залізом, яке і викликає токсичне дієвство [1]. Пошкодження клітки відбувається шляхом переокислення, що веде до пошкодження мітохондрій і зміні окислювальних ферментів в циклі Кребса. Зупинення ферментних систем прогресує, в результаті чого накопичуються молочна і лимонна кислоти, розвивається метаболічний ацидоз. Гепатоцити наповнюються неорганічним залізом, що призводить до їх пошкодження, а в подальшому до порушення синтезу білків і виникає гіпопротромбінемія, порушення згортання крові.

Случайна передозування препаратів заліза може закінчитися смертельним іходом, особливо у дітей [7]. Найбільш токсичен сульфат заліза. Пероральні дози заліза, перевищуючі 30 мг/кг, токсичні; дози вище 250 мг/кг можуть бути смертельними.

Симптоми передозування препаратів заліза, як правило, мають наступні стадії:

I стадія (в теченні 6 годин): вже через 15 – 30 хвилин після потрапляння надлишкової кількості препарату заліза виникає металічний привкус в ротовій порожнині, почуття жгіння в мові, тошнота, блювота, подразливість, важкий понос, біль в животі, судороги, сонливість і порушення свідомості. Раздраження слизистої оболочки шлунково-кишкового тракту може викликати кровотечу з желудка (геморрагічний гастрит) і кроваву блювоту. Коли вміст заліза в крові високий, можливі збільшення частоти дихання і серцевих скорочень, зниження артеріального тиску і розвиток метаболічного ацидоза крові. Дуже низький артеріальний тиск або втрата свідомості в перші 6 годин вказують на важке стан.

II стадія (в теченні 10-14 годин): може виникати очевидне, але мимовільне покращення, яке триває до 24 годин.

III стадія (в теченні 12-48 годин): при важкому отруєнні – дуже низький артеріальний тиск

(шок), зниження кровотоку в тканинах, низький рівень цукру в крові. Вміст заліза в крові може бути в межах норми, але збільшується вміст печеночних ферментів. Можливі підвищення температури тіла, збільшення кількості лейкоцитів в крові (більше $15 \times 10^9/\text{л}$), підвищена кровоточивість, дезорієнтація, тривожність, сонливість, судороги і несвідоме стан. Може наступити смерть.

IV стадія (через 2-5 тижнів): можливі ускладнення отруєння залізом: кишківна непрохідність, цирроз печінки або пошкодження мозку.

В ін'єкційних препаратах залізо завжди знаходиться в тривалентній формі. Ці препарати можна вводити як внутрішньовенно – ферковен, венофер (комплекс з сахарозою), так і внутрим'язово – феррум-лек, мальтофер (комплекс з мальтозою), фербітол (залізосорбітоловий комплекс). Парентеральні препарати заліза призначаються при порушенні всмоктування заліза в шлунково-кишковому тракті або поганої переносимості пероральних лікарських форм [4].

Розвиток побічних ефектів при парентеральному введенні препаратів заліза пов'язано з великою кількістю швидко іонізуваного заліза, введеного безпосередньо в судини, без наявності необхідної кількості трансферину, здатного його зв'язувати. В нормі во всій плазмі людини міститься 3 мг заліза, а при внутрішньовенній ін'єкції одразу вводиться 100 мг. При парентеральному отруєнні виникає почуття жару, гіперемія шкіри в області голови і шиї, тахікардія, виражене зниження артеріального тиску. Розвивається токсичний гепатит, який супроводжується жовтухою, нирковою недостатністю.

При хронічній передозуванні залізо відкладається в внутрішніх органах у вигляді гемосидерину, що може призвести до гемосидерозу [8].

Около 20% дітей, які прийняли препарат заліза в високій дозі, помирають в теченні 4 – 6 годин в стані глибокої коми [7]. При секційному дослідженні виявляють набуття легких, кровоизлияння в внутрішні органи, геморагічно-некротичний гастроентерит, жирову дистрофію і масивний некроз в печінці, дегенеративні зміни в нирках, лімфатичних вузлах. Лабораторні дослідження крові свідчать про підвищенні рівня прямого білірубину, метаболічного ацидоза. В калових масах виявляють свіжу або приховану кров.

При своєчасно початому лікуванні стан пацієнта може покращуватися навіть до повного одужання. Однак, при важкій інтоксикації іноді на фоні тимчасового благополуччя через 8 – 24 години несподівано може наступити різке погіршення

шение, возобновляются рвота, понос, прогрессирующий коллапс, повышенная кровоточивость, отек легких, судороги, кома.

Лечение при передозировке препаратов железа следует начинать с промывания желудка 2% раствором бикарбоната натрия (для образования бикарбоната железа, который обладает менее раздражающим действием, чем железо, и плохо абсорбируется). Введение активированного угля неэффективно. При угрозе жизни, до процедуры промывания желудка проводят протишоковую терапию. При наличии болевого синдрома в животе перед промыванием вводят внутримышечно 1–2 % раствор промедола или внутрь 0,25–5 % раствор новокаина.

Для инактивации препарата железа применяют дефероксамин (десферал) внутрь или в клизме (5–10 г сухого вещества препарата, который разводят в обычной питьевой воде). Это комплексобразующее средство, связывающее свободное железо в плазме крови, что в конечном итоге приводит к экскреции ферроксаминового комплекса с мочой. Дефероксамин не связывает железо, входящее в состав ферритина или гемосидерина, а также железо, связанное с гемоглобином и входящее в состав цитохромоксидазных систем. Если у больного сохраняется нормальная величина артериального давления, то дефероксамин можно вводить внутримышечно каждые 4–6 ч по 50 мг/кг до суммарной дозы, равной 1–2 г. Если у больного гипотония, то дефероксамин следует вводить внутривенно со скоростью, не превышающей 15 мг/кг/час. Уменьшение интенсивности розовой окраски мочи и снижение содержания железа в сыворотке крови подтверждают эффективность терапии. К числу неблагоприятных реакций на введение дефероксамина относятся покраснение лица, пятнистая эритема или крапивница; при очень большой скорости вливания может развиваться гипотензия. Лечение нужно продолжать до тех пор, пока содержание железа в сыворотке крови не станет меньше способности плазмы к связыванию железа [2].

При отсутствии дефероксамина можно применять в качестве антидота препарат тетацин-кальций. Внутрь его назначают по 0,5 г 4 раза в сут, для внутримышечного введения готовят 10% раствор на воде для инъекций, а при внутривенном введении капельно применяют препарат в разовой дозе 15–25 мг/кг (суточная доза 30–75 мг/кг).

При наличии коллапса и для борьбы с обезвоживанием назначают препараты плазмы крови, плазмозамещающие растворы с одновременным ощелачиванием крови 4% раствором натрия бикарбоната. Одновременно проводят симптоматическое лечение, оксигенотерапию. Обменное переливание крови и гемодиализ неэффективны, по-

скольку удаляют из организма только небольшую часть попавшего в него железа.

ВЫВОДЫ

Препараты железа при неправильном применении несут непосредственную угрозу пациентам. При передозировке препаратов железа применяют комплекс мероприятий направленных на коррекцию метаболических нарушений в организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору* Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. К.: Морион, 2007: 240 с.
2. *Бэйн Б.Дж.* Практическая и лабораторная гематология. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009: 672 с.
3. *Гайдукова С.Н., Выдыборец С.В.* Железодефицитная анемия Ліки України 2004; 9: 25–29.
4. *Дроздова М. В.* Заболевания крови. Киров: Свет. Звезда, 2009: 408 с.
5. *Компендиум 2010 – лекарственные препараты* Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова К.: ООО «Морион», 2010: 2240 с.
6. *Мамаев Н. Н.* Гематология: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2008: 543 с.
7. *Nagpal J., Choudhury P.* Iron Formulations in Pediatric Practice Indian Pediatrics. 2004; 41: 807–815.
8. *Olson Kent R.* Poisoning and Drug Overdose. 5th edition.- McGraw-Hills, 2007: 1132 p.
9. *Huch R., Schaefer R.* Iron Deficiency and Iron Deficiency Anaemia. Thieme. 2006: 12–15.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА У ПРАКТИЦІ ТЕРАПЕВТА

Бенца Т.М.

Резюме. У статті представлена інформація щодо передозування препаратів заліза. Спостереження показали, що наслідки гострих отруєнь препаратами заліза залежать від отриманої дози. Визначений ряд ключових принципів оптимальної терапії.

Ключові слова: препарати заліза, передозування, лікування.

OVERDOSE OF IRON PREPARATIONS IN PRACTICE OF THE PHYSICIAN

Bentsa T.M.

Summary. The article presents information on the overdose of iron preparations. Observations showed that the outcome of acute intoxication depends on the dose. A number of key principles for optimal therapy are determined.

Key words: iron preparations, overdose, treatment.

Адреса для листування:

Бенца Татьяна Михайловна
04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая 9,
НМАПО им. П.Л.Шупика, кафедра терапии
Тел.: (044) 272-28-75; 066-7375644;
e-mail: bentsa_t@bigmir.net

УДК 349.2:[331.108.43:378.12](477)

*Михальчук В.М., Хоменко І.М.,
Видиборець С.В., Сергієнко О.В.**Національна медична
академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика МОЗ України***Ключові слова:** атестація
науково-педагогічних працівників,
правове регулювання, аналіз.

ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ АТЕСТАЦІЇ НАУКОВО-ПЕДАГОГІЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ У ВИЩОМУ НАВЧАЛЬНОМУ ЗАКЛАДІ

Резюме. Розглянуто правову регламентацію атестації науково-педагогічних працівників на державному і на локальному рівні. Зроблено спробу порівняльного аналізу нормативно-правових актів, що регулюють проведення атестації у ВНЗ, обґрунтовано необхідність їхнього удосконалення.

ВСТУП

Одним з традиційних способів оцінки персоналу в організаціях є періодична атестація, що передбачає процедуру оцінювання відповідності діяльності конкретного працівника стандарту виконання роботи на даному підприємстві та на даній посаді. У радянський період атестація була обов'язковим елементом роботи з кадрами. В даний час атестація знову входить у систему роботи з персоналом на підприємствах незалежно від їх форми власності. Керівник оцінює своїх співробітників з метою підвищення ефективності їх роботи та визначення необхідності підвищення їх кваліфікації. Регулярне проведення атестації позитивно впливає на професійний розвиток і зростання працівників, їх мотивацію. У той же час результати атестації дуже важливі для керівника, оскільки дозволяють приймати обґрунтовані рішення щодо розвитку, просування, звільнення та преміювання персоналу.

МЕТА РОБОТИ

Аналіз правового регулювання атестації науково-педагогічних працівників.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

Питанню проведення атестації працівників присвячено чимало досліджень, основна маса яких розглядає їх у технологічному чи психологічному аспектах, а не в правовому, що актуалізує дане дослідження. При написанні статті авторами були використані матеріали, опубліковані в журналах «Довідник кадровика», «Управління персоналом» та ін. [1–4]. Джерелами для дослідження слугували такі нормативно-правові акти, як Кодекс законів про працю, Закони України «Про вищу освіту» та «Про наукову і науково-технічну діяльність», Положення про атестацію наукових працівників та ін. [5–8].

На даний час в Україні не існує єдиного загальнодержавного нормативно-правового акта, що регулює проведення атестації. Тому регламент проведення атестації визначається або в галузевому

порядку, або самим керівництвом підприємства чи організації. Проте, за час систематичного проведення атестації працівників у радянський період накопичився достатній досвід, що дозволяє використовувати його сьогодні з деякою адаптацією до нинішніх умов.

Поняття атестації науково-педагогічних працівників також не визначено в нормативно-правовій літературі. Однак у Положенні про атестацію наукових працівників, затвердженому Постановою Кабінету Міністрів України, чітко позначається мета атестаційного процесу – встановлення відповідності кваліфікації наукового працівника обійманій посаді [8].

Вимагає пояснення саме визначення «науковий працівник», оскільки поняття «науково-педагогічний працівник» у згаданому Положенні відсутнє. Його дає Закон України «Про наукову і науково-технічну діяльність», який визначає науково-педагогічного працівника як вченого, який професійно займається за основним місцем роботи педагогічною і науковою або науково-технічною діяльністю у вищих навчальних закладах та закладах післядипломної освіти III–IV рівнів акредитації (ст. 1) [7].

Той же Закон (ст. 6) зобов'язує науковця постійно підвищувати свою кваліфікацію і в установленому порядку проходити атестацію на відповідність обійманій посаді [7]. Результати підвищення кваліфікації науково-педагогічного працівника повинні враховуватися під час його атестації (ст. 19), підсумки якої затверджує вчена рада вищого навчального закладу (ст. 10) [7].

Згадане вище положення про атестацію наукових працівників конкретизує порядок проведення атестаційного процесу. Так, у п. 2 визначено ті параметри, відповідно до яких оцінюється той або інший науково-педагогічний працівник: рівень професійної підготовки; результативність його роботи; ефективність праці з урахуванням конкретних вимог до цієї категорії працівників; перспективи використання здібностей науково-педагогічного

працівника; способи стимулювання підвищення його професійного рівня, потреби у підвищенні кваліфікації та професійної підготовки.

Таким чином, оцінюється три показники діяльності працівника: кваліфікація, ставлення до роботи і результативність роботи. Як бачимо, на перше місце ставиться комплексна оцінка працівника, однією зі складових якої є його кваліфікація. У той же час, відповідно до Кодексу законів про працю України (п. 2 ст. 40), трудовий договір може бути розірваний з працівником у разі виявлення невідповідності займаній посаді або виконуваній роботі внаслідок недостатньої кваліфікації, що перешкоджає продовженню даної роботи [5]. Інші характеристики працівника, що оцінюються під час атестації, не беруться до уваги. Виходить деяка невідповідність між трудовим законодавством і методиками оцінювання, що застосовуються під час атестації. Усунути наявну невідповідність відносно нескладно, наприклад, шляхом уведення в Положення про атестацію як обов'язкову умову звільнення низький рівень кваліфікації працівника. Крім того, доцільно було б уточнити формулювання звільнення в Кодексі законів про працю України та викласти його як «виявлену невідповідність... внаслідок недостатньої кваліфікації, підтвердженої результатами атестації». Таке формулювання створює працівнику додаткові гарантії при розірванні трудового договору, коли він може бути звільнений не просто за рішенням власника, а тільки після колегіального рішення атестаційної комісії.

Відповідно до Положення, затвердженого Кабінетом Міністрів України, атестація науково-педагогічних працівників проводиться не рідше одного разу на п'ять років і не раніше, ніж через один рік перебування працівника на посаді [8]. Періодичність атестаційного процесу науково-педагогічних працівників затверджується наказом керівника вузу на початку календарного року (п.5). До відома працівника терміни і графік проведення атестації доводяться не пізніше, ніж за один місяць. Атестація проводиться в індивідуальному порядку в одній або кількох комісіях, створених за наказом керівника навчального закладу, до складу якої залучаються висококваліфіковані науково-педагогічні працівники і представник профспілкового органу [8].

На науково-педагогічного працівника, який підлягає атестації, заздалегідь повинна складатися характеристика, підписана його безпосереднім керівником. Характеристики керівників структурних підрозділів підписуються ректором вузу (п.11 Положення). Така характеристика повинна бути доведена до відома атестаційної комісії і працівника, який підлягає атестації (для ознайомлення) не пізніше, ніж за два тижні до її проведення.

Під час атестації науково-педагогічний працівник звітує перед комісією про свою роботу в присутності свого безпосереднього керівника (п.13 Положення). Атестаційна комісія приймає своє рішення відкритим або закритим голосуванням без присутності працівника, який підлягає атестації. Це рішення вважається правомірним, якщо в його прийнятті бере участь не менше 2/3 складу атестаційної комісії і приймається простою більшістю голосів. Рішення щодо працівника комісія може прийняти і за його відсутності, якщо таке мало місце без поважних причин.

На підставі комплексу даних, таких, як характеристика і звіт працівника, інших поданих матеріалів, атестаційна комісія приймає рішення з одним з таких формулювань: «відповідає займаній посаді» і «не відповідає займаній посаді» [8]. У своєму рішенні комісія може дати рекомендації щодо заохочення науково-педагогічного працівника, зміну посади, розміру посадового окладу, необхідності призначення позачергової атестації. Усі зазначені рекомендації можуть бути розглянуті керівником вищого навчального закладу протягом одного року з дня проведення атестації (п.17 Положення).

Рішення атестаційної комісії затверджується на Вченій раді вузу протягом одного місяця з дня його надходження до ради.

Якщо атестаційна комісія винесла рішення щодо переведення науково-педагогічного працівника на більш високу посаду, керівник вузу розглядає його тільки в разі відповідності цього працівника кваліфікаційним вимогам до запропонованої посади.

У разі винесення атестаційною комісією рішення щодо невідповідності науково-педагогічного працівника займаній посаді, керівник вузу протягом двох місяців з дня затвердження результатів атестації Вченою радою запропонувати йому переведення на посаду, що відповідає його кваліфікації. У разі незгоди працівника з таким переведенням, з ним може бути розірвано трудовий договір відповідно до п.2 ст.40 Кодексу законів про працю України. Рішення керівника вузу щодо розірвання трудового договору за результатами атестації може бути оскаржене в суді відповідно до порядку розгляду індивідуальних трудових спорів [5]. Якщо в діяльності науково-педагогічного працівника виявлено ознаки недостатньої кваліфікації, що зафіксовані в акті про невиконання роботи, доповідній записці про допущені помилки, керівник вузу може призначити такому працівникові позачергову атестацію, проте не раніше року з моменту проведення останньої атестації (п.9 Положення).

Керуючись розглянутим Положенням про атестацію, затвердженого Кабінетом Міністрів

України, та іншими нормативно-правовими актами, кожен вищий навчальний заклад приймає своє положення про проведення атестації, в якому повинен уточнюватись перелік тих, хто підлягає атестації у ВУЗі та визначається склад атестаційної комісії. У положенні перераховується те, що повинна містити характеристика працівника, наприклад, розгорнута оцінка професійних знань, навичок, досвіду, вмінь, компетентності, соціально-психологічних якостей, виконання посадових обов'язків та рекомендації попередньої атестації, інформацію про результати діяльності за період, що минув після останньої атестації.

ВИСНОВКИ

Атестація науково-педагогічних працівників є одним з найважливіших елементів системи управління персоналом у вузі, дозволяє оцінити його якість з точки зору відповідності його цілям і стратегії підприємства. Нормативно-правова база, що лежить в основі атестаційного процесу, повинна постійно вдосконалюватися, щоб не відставати від тих природних процесів, які відбуваються в управлінні персоналом і розвитку суспільства в цілому. Поведінкові помилки, які відбуваються під час проведення атестації і мають людську природу, повинні нейтралізуватися правилами, встановленими законом, що стоять на захисті інтересів слабшої сторони у трудових відносинах – працівника.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аксенова Е. Технологические аспекты проведения аттестации. Управление персоналом 1999; 2: 22–28.
2. Борисова Е. Аттестация. Стоит ли игра свеч? Справочник кадровика 2003; 2: 79–81
3. Горбунова И.Г. От оценки рабочих мест – к аттестации персонала. Управление персоналом 2005; 23: 41–45.
4. Иванов Ю.В. Аттестация персонала. Управление персоналом 2006; 6: 60–72.
5. Кодекс законов о труде Украины. Х.: Одиссей, 2007. 159 с.
6. Про вищу освіту: Закон України від 17.01.2002 р. № 2984-III (в ред. від 10.02.2010 р.): Верті

8. Про затвердження Положення про атестацію наукових працівників: положення, затв. Постановою Кабінет Міністрів України від 13.08.1999 р. №1475 (в ред. від 13.08.1999 р.). Верховна Рада України [Офіційний веб-сайт]. Законодавство України [Сайт]. Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=1475-99-%EF>.

ПРАВОВОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ АТТЕСТАЦИИ НАУЧНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ В ВЫСШЕМ УЧЕБНОМ ЗАВЕДЕНИИ

Михальчук В.Н., Хоменко И.М., Выдыборец С.В., Сергиенко А.В.

Резюме. Рассмотрена правовая регламентация аттестации научно-педагогических работников на государственном и на локальном уровне. Предпринята попытка сравнительного анализа нормативно-правовых актов, регулирующих проведение аттестации в вузе, обоснована необходимость их совершенствования.

Ключевые слова: аттестация научно-педагогических работников, правовое регулирование, анализ.

LEGAL REGULATION OF CERTIFICATION IN HIGH SCHOOL

Mykhalchuk V.M., Khomenko I.M., Vyduborets S.V., Sergienko O.V.

Summary. Legal regulation of qualifying evaluation of scientific and pedagogical employees on state and local levels is considered. An attempt to make a comparative analysis of normative and legal acts regulating conducting of qualifying evaluation at the institution is undertaken. Necessity of their improvement is grounded.

Key words. qualifying evaluation of scientific and pedagogical employees, legal regulation, analysis.

АДРЕСА ДЛЯ ЛИСТУВАННЯ:

Хоменко Ірина Михайлівна
кафедра гігієни харчування і гігієни дітей та підлітків
НМАПО імені П.Л. Шупика МОЗ України
вул. Дорогожицька, 9
04112, м.Київ
тел. (044)205-49-91.

Надійшла 23.12.2011

ПЛАН КОМПЛЕКТУВАННЯ НА 2012 РІК КАФЕДРИ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗІОЛОГІЇ НМАПО ІМ.П.Л.ШУПИКА

	Назва циклу	Термін проведення
	ТУ «Актуальні питання гематології та трансфузіології»	10.01-10.02
	Спеціалізація з фаху «Трансфузіологія»	10.01-06.04
	Передатестаційний цикл з трансфузіології	13.02-09.03
	Передатестаційний цикл з гематології	13.02-09.03
	Спеціалізація з фаху «Гематологія»	13.02-11.05
	Спеціалізація з фаху «Дитяча гематологія»	13.02-11.05
	Спеціалізація з фаху «Трансфузіологія»	02.04-27.06
	ТУ «Анемії» (для викладачів)	16.04-30.04
	ТУ «Актуальні питання гематології та трансфузіології»	14.05-18.06
	Передатестаційний цикл з гематології	14.05-11.06
	Передатестаційний цикл з трансфузіології	14.05-11.06
	ТУ «Практична трансфузіологія»	12.06-26.06
	ТУ «Анемії»	12.06-26.06
	ТУ «Актуальні питання гематології та трансфузіології»	30.08-28.09
	Спеціалізація з фаху «Трансфузіологія»	30.08-23.11
	Передатестаційний цикл з трансфузіології	01.10-30.10
	Передатестаційний цикл з гематології	01.10-30.10
	Передатестаційний цикл з дитячої гематології	01.10-30.10
	Спеціалізація з фаху «Гематологія»	01.10-28.12
	ТУ «Актуальні питання гематології та трансфузіології»	31.10-14.11
	Передатестаційний цикл з трансфузіології	31.10-30.11
	Передатестаційний цикл з гематології	31.10-30.11
	Передатестаційний цикл з трансфузіології	30.11-28.12
	ТУ «Актуальні питання гематології та трансфузіології»	30.11-28.12

ПЕРЕЛІК СТАТЕЙ, ОПУБЛІКОВАНИХ В УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ «ГЕМАТОЛОГІЯ ТА ТРАНСФУЗІОЛОГІЯ» в 2011 році

ОГЛЯД

Видиборець С.В., Сергієнко О.В., Попович Ю.Ю. ГЕПСИДИН – ЯК ЦЕНТРАЛЬНИЙ РЕГУЛЯТОР МЕТАБОЛІЗМУ ЗАЛІЗА – № 2 – С. 5 – 9.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Андреева С.В., Дроздова В., Кавардакова Н.В. ХАРАКТЕРИСТИКА АНОМАЛІЙ ХРОМОСОМ ПРИ ГОСТРІЙ МІЄЛОЇДНІЙ ЛЕЙКЕМІЇ У ДИТЯЧОМУ ВІЦІ – № 3 – С. 5 – 11.

Аношина М.Ю., Калиниченко Т.О., Глухенька Г.Т. ОЦІНКА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ЗРАЗКАХ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПУПОВИННОЇ КРОВІ – № 3 – С. 12 – 14.

Аношина М.Ю., Асса О.В., Авер'янов Є.В., Яговдік М.В., Ющенко П.В. БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІО З ІНТРАМ'ЯЗОВИМИ ГЕМАТОМАМИ – № 1 – С. 19 – 22.

Аношина М.Ю., Асса О.В., Авер'янов Є.В., Яговдік М.В., Ющенко П.В. ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНО - АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІО З ІНТРАМ'ЯЗОВИМИ ГЕМАТОМАМИ – № 2 – С. 16 – 19.

Бессалова Є.Ю. ДИНАМІКА ВМІСТУ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ В КРОВІ БІЛИХ ЩУРІВ В НОРМІ І ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ КСЕНОГЕННОЇ СПИННОМОЗКОВОЇ РІДИНИ – № 3 – С. 19 – 23.

Бессмельцев С.С. БІСФОСФОНАТИ ТА ЇХ РОЛЬ У ЛІКУВАННІ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ – № 1 – С. 5 – 18.

Виговська Я.І., Євстахевич І.Й., Бужерак Н.Ф., Шевченко Л.В., Книш О.В., Євстахевич Ю.Л., Інденко В.Ф., Логінський В.Є. РЕФРАКТЕРНА ІМУННА ТРОМБОЦИТОПЕНІЧНА ПУРПУРА (ПАТОГЕНЕЗ, ПЕРСПЕКТИВИ ЛІКУВАННЯ) – № 4 – С. 12 – 17.

Виговська Я.І., Масляк З.В., Пеленьо Н.В., Шалай О.О., Виговська О.Я., Євстахевич Ю.Л., Логінський В.Є. ІНТЕРФЕРОН α В ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ВОЛОСІСТОКЛІТИННУ ЛЕЙКЕМІЮ – № 5 – С. 5 – 9.

Вознюк В.П. ГЕМОСТАТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ ЗАЛЕЖНИХ ВІД ЕНДОТЕЛІО ПАРАМЕТРІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ ВАЗОРЕГУЛЯЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТРОМБОТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ – № 4 – С. 18 – 21.

Глузман Д.Ф., Івановська Т.С., Українська Н.І., Надгорна В.О., Склярєнко Л.М., Зінченко В.Н., Костюкевич О.М. ГОСТРІ ЛЕЙКОЗИ НЕВИЗНАЧЕНОГО ЛІНІЙНОГО ПОХОДЖЕННЯ – № 1 – С. 33 – 38.

Дернак Ю.Ю. РОЗПОДІЛ ЕРИТРОЦИТІВ ЗА ЩІЛЬНІСТЮ У АКТИВНИХ ДОНОРІВ КРОВІ – № 2 – С. 10 – 12.

Дубей Л.Я., Дубей Н.В., Дорош О.І., Трояновська О.О., Цимбалюк І.П., Ябчанка О.В., Рум'янцева А.П. МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГІПОФІЗАРНОТИРОЇДНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРУ ЛІМФОБЛАСТНУ ЛЕЙКЕМІЮ – № 1 – С. 28 – 32.

Зотова О.В., Лук'янова А.С., Вальчук М.О., Кароль Ю.С., Горон Н.Ю., Басова О.О., Мішаріна Ж.А., Пеньковська-Греля Б., Логінський В.Є. ДІАГНОСТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЦИТОГЕНЕТИЧНИХ АБЕРАЦІЙ ПРИ ГОСТРИХ ЛЕЙКЕМІЯХ У ДОРОСЛИХ – № 5 – С. 16 – 22. *Карнабеда О.А., Чичула Ю.В.* УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ГЕМОБЛАСТОЗИ НА ТЛІ ХІМІОТЕРАПІЇ – № 2 – С. 13 – 15.

Климкович Н.М., Козарезова Т.І., Пивень Н.В., Орлова О.Є. ОЦІНКА НЕПЕРЕНОСИМОСТІ ПРОДУКТІВ ХАРЧУВАННЯ МЕТОДОМ СҮТОТЕСТ® ПРИ ДЕФІЦИТІ ЗАЛІЗА У ДІТЕЙ – № 1 – С. 23 – 27.

Козлова О.І., Поліщук Р.С., Цимбалюк-Волошин І.П., Лебедь Г.Б., Дорош О.І., Трояновська О.О., Скоропад Л.Л., Степанюк О.І., Купчак О.І., Кіщера Н.І., Логінський В.Є. РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ НЕГОДЖКІНСЬКИХ ЛІМФОМ У ДІТЕЙ – № 2 – С. 20 – 28.

Крячок І.А., Титоренко І.Б., Храновська Н.М., Свергун Н.В. ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНУ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ У ХВОРИХ НА НЕХОДЖКІНСЬКІ ЛІМФОМИ ПОХИЛОГО ВІКУ – № 3 – С. 15 – 18.

Менделєєва Л.П., Покровська О.С., Урнова О.С., Грецов Є.М., Пантелєєв І.В., Калінін Н.Н., Штирєва Е.М. ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ФІЛГРАСТИМА (ГРАНОГЕН®) ЗАДЛЯ МОБІЛІЗАЦІЇ АУТОЛОГІЧНИХ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ХВОРИХ З ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ – № 4 – С. 5 – 11.

Моїсєєва Т.М., Зибунова Є.С., Джулакян У.Л., Волкова Я.К., Капанов К.Д., Лубенець Н.Л., Андрианова Є.Л., Осе І.В., Кравченко С.К., Воробйов А.І., Кременецька А.М. ЗАСТОСУВАННЯ ГРАНУЛОЦИТАРНИХ КОЛОНІЄСТИМУЛЮЮЧИХ ФАКТОРІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗ (РЕЗУЛЬТАТИ ПІВ ФАЗИ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ) – № 2 – С. 29 – 34.

Перехрестенко П.М., Гащук Г.П., Калиниченко Т.О., Аношина М.Ю., Глухенька Г.Т., Скачкова Н.К., Шорон Є.В. ЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ ОКИСНО-ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТА ЯКОСТІ ЯДРОВІСНИХ КЛІТИН ПУПОВИННОЇ КРОВІ ПІД ЧАС КРІОКОНСЕРВУВАННЯ – № 4 – С. 22 – 25.

Рамазанов В.В., Дейнеко Т.І., Воловельська Є.Л., Коптелов В.О., Бондаренко В.А. ЗАХИСНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНИХ СЕРЕДОВИЩ ІЗ НЕПРОНИКНИМИ ТА ПРОНИКНИМИ КРІОПРОТЕКТОРАМИ ПРИ ЗАМОРОЖУВАННІ КЛІТИН КРОВІ – № 1 – С. 39 – 45.

Семенюк О.О., Дубей Л.Я., Дубей Н.В., Дорош О.І., Цимбалюк І.П. ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ПРИ РІЗНИХ СТУПЕНЯХ ПОРУШЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ З ГОСТРОЮ ЛІМФОБЛАСТНОЮ ЛЕЙКЕМІЄЮ У РАННІ ТЕРМІНИ ДОВГОТРИВАЛОЇ РЕМІСІЇ – № 5 – С. 10 – 15.

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Перехрестенко П.М. СУМІСНІСТЬ ТРАНСФУЗІЙНО ЗНАЧИМИХ ЕРИТРОЦИТАРНИХ АНТИГЕНІВ ДОНОРА І РЕЦИПІЄНТА — СТРАТЕГІЧНИЙ НАПРЯМОК ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНОЇ БЕЗПЕКИ ГЕМОТРАНСФУЗІЙ – № 5 – С. 23 – 25.

ВИПАДОК З ПРАКТИКИ

Пісоцька Л.А., Никоненко В.О., Опрятна Т.О., Кулькіна О.А., Григоренко В.С. ВИПАДОК РІДКОЇ ФОРМИ Т-КЛІТИННОГО ЛІМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗУ – № 5 – С. 26 – 29.

Саулов А.В., Гартовська І.Р. ЕКСТРАМЕДУЛЯРНИЙ ГЕМОПОЕЗ ПРИ ХРОНІЧНИХ МІЄЛОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ХВОРОБАХ – № 2 – С. 35 – 38.

ЛЕКЦІЯ

Гусєва С.А., Видиборець С.В., Гончаров Я.П. ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ – № 3 – С. 33 – 44.

Гусєва С.А., Гончаров Я.П. ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ В₁₂ (Лекція, 1 частина) . – № 4 – С. 26 – 38.

Гусєва С.А., Гончаров Я.П. ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ В₁₂: ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ (Лекція, частина 2) – № 5 – С. 30 – 43.

Дубей Л.Я., Дубей Н.В., Цимбалюк-Волошин І.П. ІДЮПАТИЧНА ТРОМБОЦИТОПЕНІЧНА ПУРПУРА У ДІТЕЙ: ДІАГНОСТИКА І ЛІКУВАННЯ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ – № 4 – С. 43 – 51.

Мироненко Г.А. АСОЦІАТИВНИЙ ЗВ'ЯЗОК ЕРИТРОЦИТАРНОГО АНТИГЕНУ С^W СИСТЕМИ РЕЗУС З АУТОІМУННОЮ ГЕМОЛІТИЧНОЮ АНЕМІЄЮ – № 4 – С. 39 – 42.

НЕВІДКЛАДНА МЕДИЧНА ДОПОМОГА

Мищенюк О.Ю., Клименко С.В. ДІАГНОСТИКА ІНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЬОЗУ – № 3 – С. 24 – 32.

РЕЦЕНЗІЯ

Видиборець С.В. РЕЦЕНЗІЯ НА СЕРІЮ НАВЧАЛЬНИХ ПОСІБНИКІВ З ВНУТРІШНЬОЇ МЕДИЦИНИ (АВТОРИ проф. ШВЕЦЬ Н.І., доц. БЕНЦА Т.М. ТА СПІВАВТ.) СТВОРЕНИХ СПІВРОБІТНИКАМИ КАФЕДРИ ТЕРАПІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ МЕДИЧНОЇ АКАДЕМІЇ

ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л. ШУПИКА – № 2 – С. 39 – 40.

ДАЙДЖЕСТ

Абраменко І.В., Білоус М.І. РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ 13-Ї МІЖНАРОДНОЇ РОБОЧОЇ НАРАДИ З ХРОНІЧНОЇ ЛІМФОЦИТАРНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ – № 1 – С. 46 – 48.

ІНФОРМАЦІЯ

ВИМОГИ ДО АВТОРІВ – № 1 – С. 48.

«ВСЕРОСІЙСКА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ» 16-17 ЛИСТОПАДА 2011 Р., САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – № 4 – С. 52 – 53.

ПЛАН КОМПЛЕКТУВАННЯ ЦИКЛІВ НА КАФЕДРИ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗИОЛОГІЇ НА 2011 РІК – № 2 – С. 41

ПЕРЕЛІК СТАТЕЙ, ОПУБЛІКОВАНИХ В УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ «ГЕМАТОЛОГІЯ ТА ТРАНСФУЗИОЛОГІЯ» В 2009 РОЦІ. – № 6 – С. 40 – 48.

ОГЛЯД

Гулевський О.К., Веселовська Ю.С.
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ОБМІН ЛЕЙКОЦИТІВ 5

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Видиборець С.В., Бенца Т.М.
ПЕРЕДОЗУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА У ПРАКТИЦІ ТЕРАПЕВТА 18

Дубей Л.Я., Ябчанка О.В., Дубей Н.В., Дорош О.І., Цимбалюк І.П., Січкоріз О.Є., Рум'янцева А.П.
МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГІПОФІЗАРНО-ТИРОЇДНОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГОСТРУ ЛІМФОБЛАСТНУ ЛЕЙКЕМІЮ 21

Паносян Т.Р., Казарян П.А., Кочікян Т.В., Арутюнян В.С., Саакян Л.С.
ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ ВАС-167 – ПОХІДНОГО 4-БУТАНОЛІДІВ 26

Сташишин О.В., Тиркус М.Я., Красівська В.В., Макух Г.В., Логінський В.Є.
ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА *CTLA-4* У ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ А І ПОЯВА ІМУННИХ ІНГІБІТОРІВ ФАКТОРА VIII 29

Михальчук В.М., Хоменко І.М., Видиборець С.В., Сергієнко О.В.
ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ АТЕСТАЦІЇ НАУКОВО-ПЕДАГОГІЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ У ВИЩОМУ НАВЧАЛЬНОМУ ЗАКЛАДІ 34

ПЛАН КОМПЛЕКТУВАННЯ НА 2012 РІК КАФЕДРИ ГЕМАТОЛОГІЇ ТА ТРАНСФУЗИОЛОГІЇ НМАПО ІМ.П.Л.ШУПИКА 37

ПЕРЕЛІК СТАТЕЙ, ОПУБЛІКОВАНИХ В УКРАЇНСЬКОМУ ЖУРНАЛІ «ГЕМАТОЛОГІЯ ТА ТРАНСФУЗИОЛОГІЯ» В 2011 РОЦІ 38

**ПЕРЕЧЕНЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАНИХ В УКРАИНСКОМ ЖУРНАЛЕ
«ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ» в 2011 году****ОБЗОР**

Выдыборец С.В., Сергиенко А.В., Попович Ю.Ю. ГЕПСИДИН – КАК ЦЕНТРАЛЬНЫЙ РЕГУЛЯТОР МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА № 2 – С. 5 – 9.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Андреева С.В., Дроздова В.Д., Кавардакова Н.В. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНОМАЛИЙ ХРОМОСОМ ПРИ ОСТРОМ МИЕЛОИДНОМ ЛЕЙКОЗЕ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ – № 3 – С. 5 – 11.

Аношина М.Ю., Асса А.В., Аверьянов Е.В., Яговдик М.В., Ющенко П.В. БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ С ВНУТРИМЫШЕЧНЫМИ ГЕМАТОМАМИ – № 1 – С. 19 – 22.

Аношина М.Ю., Асса А.В., Аверьянов Е.В., Яговдик М.В., Ющенко П.В. ПОКАЗАТЕЛИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ С ВНУТРИМЫШЕЧНЫМИ ГЕМАТОМАМИ – № 2 – С. 16 – 19.

Аношина М.Ю., Калиниченко Т.А., Глухенькая Г.Т. ОЦЕНКА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ОБРАЗЦАХ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ПУПОВИННОЙ КРОВИ – № 3 – С. 12 – 18.

Бессалова Е.Ю. ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ В КРОВИ БЕЛЫХ КРЫС В НОРМЕ И ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ КСЕНОГЕННОЙ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ – № 3 – С. 19 – 23.

Вознюк В.П. ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЗАВИСИМЫХ ОТ ЭНДОТЕЛИЯ ПАРАМЕТРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВАЗОРЕГУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ – № 4 – С. 18 – 21.

Выговская Я.И. РЕФРАКТЕРНАЯ ИММУННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА (ПАТОГЕНЕЗ, ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ) – № 4 – С. 12 – 17.

Выговская Я.И., Масляк З.В., Пеленьо Н.В., Шалай О.А., Выговская О.Я., Евстахевич Ю.Л., Логинский В.Е. ИНТЕРФЕРОН А В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ВОЛОСАТОКЛЕТОЧНЫМ ЛЕЙКОЗОМ – № 5 – С. 5 – 9.

Бесмельцев С.С. БИСФОСФОНАТЫ И ИХ РОЛЬ В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ – № 1 – С. 5 – 18.

Глузман Д.Ф., Ивановская Т.С., Украинская Н.И., Надгорная В.А., Скляренко Л.М., Зинченко В.Н., Костюкевич О.М. ОСТРЫЕ ЛЕЙКОЗЫ НЕОПРЕДЕЛЕННОГО ЛИНЕЙНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ – № 1 – С. 33 – 38.

Дернак Ю.Ю. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ ПО ПЛОТНОСТИ У АКТИВНЫХ ДОНОРОВ КРОВИ – № 2 – С. 10 – 12.

Дубей Л.Я., Дубей Н.В., Дорош О.И., Трояновская О.О., Цымбалюк И.П., Ябчанка О.В., Румянцева А.П. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ – № 1 – С. 28– 32.

Зотова Е.В., Лукьянова А.С., Вальчук М.А., Кароль Ю.С., Горон Н.Ю., Басова О.А., Мишарина Ж.А., Пеньковска-Греля Б., Логинский В.Е. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ АБЕРРАЦИЙ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ВЗРОСЛЫХ – № 5 – С. 16 – 22.

Карнабеда О.А., Чичула Ю.В. ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ – № 2 – С. 13 – 15.

*Климкович Н.Н., Козарезова Т.И., Пивень Н.В., Орлова Е.Е.*² ОЦЕНКА НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ МЕТОДОМ СУТОТЕСТ® ПРИ ДЕФИЦИТЕ ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ – № 1 – С. 23 – 27.

Козлова Е.И., Полищук Р.С., Лебедь Г.Б., Цимбалюк-Волошин И.П., Дорош О.И., Трояновская О.О., Скоропад Л.Л., Купчак О.И., Степанюк А.И., Кицера Н.И., Логинский В.Е. РЕЗУЛЬТАТЫ

ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ У ДЕТЕЙ – № 2 – С. 20 – 28.

Крячок И.А., Титоренко И.Б., Храновская Н.М., Свергун Н.В. ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНА ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА – № 3 – С. 15 – 18.

Менделеева Л.П., Покровская О.С., Урнова Е.С., Грецов Е.М., Пантелеев И.В., Калинин Н.Н., Штырева Е.М. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ФИЛГРАСТИМА (ГРАНОГЕН®) ДЛЯ МОБИЛИЗАЦИИ АУТОЛОГИЧНЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ – № 4 – С. 5 – 11.

Моисеева Т.Н., Зыбунова Е.Е., Джулакян У. Л., Волкова Я.К., Капланов К.Д., Лубенец Н.Л., Андрианова Е.Л., Осе И.В., Кравченко С.К., Воробьев А.И., Кременецкая А.М. ПРИМЕНЕНИЕ ГРАНУЛОЦИТАРНЫХ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗОМ (РЕЗУЛЬТАТЫ ІІВ ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ) – № 2 – С. 29 – 34.

Перехрестенко П.М., Калиниченко Т.А., Аношина М.Ю., Глухенькая Г.Т., Гащук А.П., Скачкова Н.К., Шорон Е.В. СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНО - ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА И КАЧЕСТВА ЯДРОСОДЕРЖАЩИХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ ВО ВРЕМЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАНИЯ – № 4 – С. 22 – 25.

Рамазанов В.В., Дейнеко Т.И., Воловельская Е.Л., Коптелов В.А., Бондаренко В.А. ЗАЩИТНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННЫХ СРЕД С НЕПРОНИКАЮЩИМИ И ПРОНИКАЮЩИМИ КРИОПРОТЕКТОРАМИ ПРИ ЗАМОРАЖИВАНИИ КЛЕТОК КРОВИ – № 1 – С. 39 – 45.

Семенюк А.А., Дубей Л.Я., Дубей Н.В., Дорош О.И., Цымбалюк И.П. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТЕПЕНЯХ НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ В РАННИХ СРОКАХ ДЛИТЕЛЬНОЙ РЕМИССИИ – № 5 – С. 10 – 15.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Песоцкая Л.А., Никоненко В.О., Опрятная Т.О., Кулькина О.А., Григоренко В.С. СЛУЧАЙ РЕДКОЙ ФОРМЫ Т- КЛЕТОЧНОГО ЛИМФОЦИТАРНОГО ЛЕЙКОЗА – № 5 – С. 26 – 29. 26

Саулов А.В., Гартовская И.Р. ЭКСТРАМЕДУЛЯРНЫЙ ГЕМОПОЭЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ – № 2 – С. 35 – 38.

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Мищенко О. Ю., Клименко С. В. ДІАГНОСТИКА ІНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЕЗА – № 3 – С. 24 – 32.

Перехрестенко П.М. СОВМЕСТИМОСТЬ ТРАНСФУЗИОННО ЗНАЧИМЫХ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ АНТИГЕНОВ ДОНОРА И РЕЦИПИЕНТА – СТРАТЕГИЧЕСКОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ГЕМОТРАНСФУЗИЙ – № 5 – С. 23 – 25.

ЛЕКЦИЯ

Дубей Л.Я., Дубей Н.В., Цымбалюк-Волошин И.П. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ – № 4 – С. 43 – 51.

Гусева С.А., Выдыборец С.В., Гончаров Я.П. ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ – № 3 – С. 32 – 44.

Гусева С.А., Гончаров Я.П. ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В₁₂ (1 часть) – № 4 – С. 26 – 38.

Гусева С.А., Гончаров Я.П. ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА В₁₂: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (2 часть) – № 5 – С. 30 – 43.

Мироненко Г.А. АССОЦИАТИВНАЯ СВЯЗЬ ЭРИТРОЦИТАРНОГО АНТИГЕНА С^W СИСТЕМЫ РЕЗУС С АУТОИММУННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ – № 4 – С. 39 – 42.

РЕЦЕНЗИЯ

Выдыборец С.В. РЕЦЕНЗИЯ НА СЕРИЮ УЧЕБНЫХ ПОСОБИЙ С ВНУТРЕННЕЙ МЕДИЦИНЫ

(авторы проф. Швець Н.И., доц. Бенца Т.М. и соавт.) СОЗДАНЫХ СОТРУДНИКАМИ
КАФЕДРЫ ТЕРАПИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ АКАДЕМИИ имени П.Л. ШУПИКА –
№ 2 – С. 39 – 40.

ДАЙДЖЕСТ

Абраменко И.В., Белоус Н.И. РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ 13-го МЕЖДУНАРОДНОГО РАБОЧЕГО
СОВЕЩАНИЯ ПО ХРОНИЧЕСКОМУ ЛИМФОЛЕЙКОЗУ – № 1 – С. 46 – 48.

ІНФОРМАЦІЯ

«ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ» 16-17 НОЯБРЯ 2011 Г., САНКТ-
ПЕТЕРБУРГ – № 4 – С. 52 – 53.

ПЛАН КОМПЛЕКТАЦИИ ЦИКЛОВ НА КАФЕДРЕ ГЕМАТОЛОГИИ И ТРАНСФУЗИОЛОГИИ
НА 2011 ГОД – № 2 – С. 41.

ТРЕБОВАНИЯ К АВТОРАМ – № 1 – С. 48.

LIST OF ARTICLES PUBLISHED IN UKRAINIAN JOURNAL OF «HEMATOLOGY AND TRANSFUSIOLOGY» IN THE YEAR 2011.

PREVIEW

Vydyborets S.V., Sergienko O.V., Popovitsch J.J. HEPSIDIN – AS THE CENTRAL REGULATOR OF IRON METABOLISM – № 2 – C. 5 – 9.

ORIGINAL ARTICLES

Andreieva S.V., Drozdova V.D., Kavardakova N.V. CHROMOSOMAL ABNORMALITIES CHARACTERISTIC IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN CHILDHOOD – № 3 – C. 5 – 11.

Anoshyna M.Yu., Assa A.V., Averianov Ye.V., Jagovdik M.V., Yushchenko P.V. BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA WITH INTRAMUSCULAR HEMATOMAS – № 1 – C. 19 – 22.

Anoshyna M.Yu., Assa A.V., Averianov Ye.V., Jagovdik M.V., Yushchenko P.V. INDICATORS OF PRO-OXIDANT/ANTIOXIDANT STATE IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA WITH INTRAMUSCULAR HEMATOMAS – № 2 – C. 16 – 19.

Bessalova Ye.Yu. NEUTROPHILS' DYNAMIC IN BLOOD OF WHITE RATS, NORMAL AND AFTER INJECTION OF XENOGENIC CEREBROSPINAL FLUID – № 3 – C. 19 – 23.

Bessmeltsev S.S. THE ROLE OF BISPHOSPHONATES IN MULTIPLE MYELOMA – № 1 – C. 5 – 18.

Gluzman D.F., Ivanovskaya T.S., Ukrainskaya N.I., Nadgornaya V.A., Sklyarenko L.M., Zinchenko V.N., Kostyukevich O.M. ACUTE LEUKAEMIAS OF AMBIGUOUS LINEAGE – № 1 – C. 35 – 38.

Derpak J.J. DENSITY-SPECIFIC DISTRIBUTION OF ERYTHROCYTES IN ACTIVE BLOOD DONORS – № 2 – C. 10 – 12.

Dubey L.Ya., Dubey N.V., Dorosh O.I., Troyanovska O.O., Tsymbaluk I.P., Yabchanka O.V., Rumyantzeva P. THE CONCENTRATION OF ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE AND CORTISOL IN BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA – № 1 – C. 28 – 34.

Karnabeda O.A., Chichula Y.V. LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH HEMOBLASTOSES ON THE BACKGROUND CHEMOTHERAPY – № 2 – C. 13 – 15.

Kalynychenko T.O., Anoshina M.U., Glukhen'ka G.T. THE ESTIMATION OF LIPID'S PEROXIDE OXIDATION IN CRYOPRESERVED PATTERNS OF UMBILICAL CORD BLOOD – № 3 – C. 12 – 14.

Klimkovich N.N., Kozarezova T.I., Piven N.V., Orlova E.E. ESTIMATION OF FOOD INTOLERANCE A METHOD CYTOTEST® AT IRON DEFICIENCY IN CHILDREN – № 1 – C. 23 – 27.

Kozlova O.I., Polishchuk R.S., Lebed' G.B., Cimbalyuk-Voloshin I.P., Dorosh O.I., Troyanovska O.O., Skoropad L.L., Stepanyuk O.I., Kupchak O.I., Kitsera N.I., Loginsky V.E. TREATMENT RESULTS OF NON-HODGKIN LYMPHOMAS IN CHILDREN – № 2 – C. 20 – 28.

Kryachok I.A., Titorenko I.B., Chranovskay N.N., Svergyin N.V. INVESTIGATION OF GSTP GENE IN ELDERLY PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA – № 3 – C. 15 – 18.

Moyseeva T.N. THE USE OF GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTORS IN TREATING LYMPHOGRANULOMATOSIS PATIENTS (RESULTS OF PHASE IIB CLINICAL STUDY) – № 2 – C. 29 – 34.

Mendeleeva L.P., Pokrovskaya O.S., Urnova E.S., Gretsov E.M., Panteleev I.V., Kalinin N.N., Shtyreva E.M. FILGRASTIM (GRANOGEN®) THERAPY FOR MOBILIZING AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELLS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES. – № 4 – C. 5 – 11.

Perekhrestenko P.M., Kalynychenko T.O., Anoshina M.U., Glukhen'ka G.T., Gashchuk G.P., Skachkova N.K., Shorop E.V. THE OXIDATION AND RECOVERY METABOLIC FIGURES AND UMBILICAL CORD BLOOD NUCLEAR CELL QUALITY'S CONNECTION DURING THEIR CRYOPRESERVATION –

№ 4 – С. 22 – 25.

Ramazanov V.V., Deyneko T.I., Volovelskaya E.L., Koptelov V.A., Bondarenko V.A. PROTECTIVE EFFICIENCY OF COMBINED MEDIA WITH PENETRATING AND NON-PENETRATING CRYOPROTECTANTS DURING BLOOD CELL FREEZING – № 1 – С. 39 – 45.

Semenyuk O.O., Dubey L.Ya., Dubey N.V., Dorosh O.I., Tymbaluk I.P. DESCRIPTION OF SEPARATE INDEXES OF IMMUNE SYSTEM AT DIFFERENT DEGREES OF VIOLATION OF INTESTINAL MICROBIOCENOSIS IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN EARLY LONG-TERM REMISSION – № 5 – С. 10 – 15.

Vigovska Ya.I. REFRACTORY IMMUNE THROMBOCYTOPENIC PURPURA (PATHOGENESIS, PERSPECTIVES FOR MANAGEMENT) – № 4 – С. 12 – 17.

Vyhovska Y., Maslyak Z., Pelenyo N., Shalay O., Vyhovska O., Yevstakhevich Y., Loginsky V. INTERFERON- α IN TREATMENT OF PATIENTS WITH HAIRY CELL LEUKEMIA – № 5 – С. 5 – 9.

Voznyuk V.P. HEMOSTATIC PREDICTORS OF ENDOTHELIUM-DEPENDENT PARAMETERS OF PERIPHERAL VASOREGULATION IN PATIENTS WITH TROMBOTIC DISEASES – № 4 – С. 18 – 21.

Zotova O.V., Lukyanova A.S., Valchuk M.O., Karol Y.S., Horon N.Y., Basova O.O., Misharina Zh.A., Pienkowska-Grela B., Loginsky V.E. DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CYTOGENETIC ABERRATIONS IN ADULT ACUTE LEUKEMIA – № 5 – С. 16 – 22.

OPINION

Mishcheniuk O. Y., Klymenko S.V. DIAGNOSTIC OF INVASIVE ASPERGILLOSIS – № 3 – С. 24 – 32.

Perekhrestenko P.M. COMPATIBILITY OF THE TRANSFUSION-IMPORTANT ERYTHROCYTE ANTIGENS OF DONOR AND RECIPIENT IS A STRATEGIC DIRECTION OF GUARANTEE OF THE IMMUNOLOGICAL SAFETY OF HAEMOTRANSFUSIONS – № 5 – С. 23 – 25.

FOR PRACTITIONER

Pesotskaya L.A., Nykonenko V.O., Opriatnaya T.O., Kulkin O. A., Grigorenko V.S. (Dnipropetrovsk) EXAMPLE OF UNCOMMON FORM OF T-CELL LYMPHOCYTE LEUKEMIA – № 5 – С. 26 – 29.

Saulov A., Gartovskaya I. EXTRAMEDULLARY HEMOPOIESIS IN CHRONIC MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS – № 2 – С. 35 – 38.

LECTURE

Dubey L.Ya., Dubey N.V., Tymbaluk-Voloshyn I.P. IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN CHILDREN: CURRENT DIAGNOSTIC AND TREATMENT . – № 4 – С. 43 – 51.

Guseva S.A., Vydyboretz S.V., Gontcharov Ya. P. IRON DEFICIENCY ANEMIA – № 3 – С. 33 – 42.

Guseva S.A. Goncharov Ya.P. VITAMIN B12 DEFICIENCY – № 4 – С. 26 – 38.

Guseva S.A. Goncharov Ya.P. ДЕФИЦИТ ВІТАМІНУ B₁₂: ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ (ЛЕКЦІЯ, ЧАСТИНА 2) – № 5 – С. 30 – 43.

Myronenko G.A. ASSOCIATIVE CONNECTION OF THE ERYTHROCYTE ANTIGEN C^w OF THE RHESUS SYSTEM WITH THE AUTOIMMUNE HAEMOLYTIC ANAEMIA – № 4 – С. 39 – 42.

CRITIQUE

Vydyborets S.V. SERIES OF EDUCATION BOOKS OF INTERNAL MEDICINE (Eds: SHURETS N.J., BENZAH T.M. et al) – № 2 – С. 39 – 40.

DAJEST

Abramenko I.V., Bilous N.I. THE MAIN RESULTS OF 13TH INTERNATIONAL WORKSHOP ON

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA – № 1 – С. 46 – 48.

INFORMATION

PLAN OF COMPLETING OF CYCLES ON THE DEPARTMENT OF HEMATOLOGY AND
TRANSFUSIOLOGY – № 2 – С. 41.

«THE ALL-RUSSIA SCIENTIFICALLY-PRACTICAL CONFERENCE» ON NOVEMBER, 16-17TH, 2011, ST.-
PETERSBURG – № 4 – С. 52.

LIST OF INFORMATION – № 5 – С. 43 – 44.

REQUIREMENT TO AUTHORITIES – № 1 – С. 48.

LIST OF ARTICLES PUBLISHED IN UKRAINIAN JOURNAL OF «HEMATOGY AND TRANSFUSIO-
LOGY» IN THE YEAR 2010 – № 6 – С. 40 – 48.

ІНФОРМАЦІЯ**УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ,****ИНФОРМИРУЕМ ВАС, ЧТО В РАМКАХ «ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ», 16-17 НОЯБРЯ 2011 Г., САНКТ-ПЕТЕРБУРГ****СОСТОИТСЯ СЕМИНАР ПО ГЕМАТОЛОГИИ
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ» РАНЕЕ ЗАПЛАНИРОВАННЫЙ НА 20-21 ОКТЯБРЯ 2011Г.****ПРОГРАММА СЕМИНАРА:**

Волошин С.В. «ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕХОДЖСКИНСКИХ ЛИМФОМ»
Грицаев С.В. «ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ»
Шуваев В.А. «СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХМЛ»
Романенко Н.А. «МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ЛПЗ И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ»
Шилова Е.Р. «ПНГ-СИНДРОМ – ДИАГНОСТИКА, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ»
Стельмашенко Л.В. «СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ»
Зотова И.И. «СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ ИТП»

Телефон/факс Оргкомитета:

Тел. (812) 717 44 66 или (812) 7172958, факс. (812) 717-25-15

Место проведения – актовый зал. Рос. НИИГТ (С-Пб, ул.2-я Советская, д.16.

Метро «Площадь Восстания»).

Регистрация участников с 9 до 17 час 16 ноября и с 9 до 13 час 17 ноября, начало конференции в 10 час. 16 ноября и 17 ноября 2011.

✉ 191024, Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., д.16. Российский НИИ гематологии и трансфузиологии.

☎ Телефоны для справок: (812) 717 44 66; (812) 7172958

Факс (812)717-25-50;

e-mail: RNIHT@mail.ru

**МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ БУДУТ ОПУБЛИКОВАНЫ В ЖУРНАЛЕ
«ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ».**

Тезисы оформляются в редакторе Word любой версии Microsoft Office в формате doc. Лист формата А4, шрифт Times New Roman, 12 pt. Межстрочный интервал 1,5, поля – 2,5 см со всех сторон. Максимальный объем тезисов - 2 страницы. В первой строке указываются инициалы и фамилии авторов, через 1,5 интервала ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ – название работы, через 1,5 интервала официальное название учреждения, город (точка после написания указанных строк не ставится), через два одинарных интервала от предыдущей строки – текст. Аббревиатура расшифровывается при первом упоминании. Библиографический список не приводится. Количество материалов от одного участника не ограничено. Публикация бесплатная. Материалы для публикации направляются в оргкомитет конференции не позднее 10 октября 2011 г. по электронному адресу rniht@mail.ru. После получения тезисов, оргкомитетом будет выслано подтверждение их получения.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ ТЕЗИСОВ:*А.А.Иванов*

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

Далее должен следовать пробел в объеме одной строки, затем текст.

Название учреждения должно обязательно соответствовать официальному и приводиться без сокращений.

По вопросам формирования программы конференции, участия в виде докладов (в случае необходимости) обращаться к зам. председателя оргкомитета Наталье Витальевне Минеевой по тел. (812) 717 44 66 или Виталию Николаевичу Чеботкевич (812) 7172958.

Авторы работ, отобранных организационным комитетом для устного доклада, будут дополнительно информированы и получают приглашение.

Оргкомитет оставляет за собой право не публиковать материалы, оформленные без учета рекомендаций, присланные с опозданием, а также не отвечающие тематике конференции.

Оргкомитет просит лекторов и докладчиков подготовить материалы для сопровождения выступлений в формате ppt презентаций и представить их для демонстрации на диске или flash-cart до начала заседания.

ВЫСТАВКА

В период проведения научной конференции будет организована выставка современных образцов медицинского оборудования, диагностических методов. По вопросам участия в выставке представителям компаний обращаться к зам. председателя оргкомитета С.С. Бессмельцеву по тел. +7 (812) 717 67 80 или моб. +7 911 2281801.

По вопросам приема и порядку опубликования материалов, иным вопросам обращаться к зам. председателя оргкомитета Наталье Витальевне Минеевой по тел. (812) 717 44 66 или Виталию Николаевичу Чеботкевич (812) 7172958 (с 10.00 до 16.00).

По вопросам размещения в гостинице можно воспользоваться:

Служба бронирования «ОТЕЛИ СЕВЕРО-ЗАПАДА»

Адрес: 190005, Санкт-Петербург, 13-ая Красноармейская улица, д. 22 пом. 1Н

Тел.(812)575 39 67; (812)575 39 37; Тел./Факс: (812)575 39 67; (812)575 39 37

E-mail: res@nwhotel.ru; Web: www.nwhotel.ru; www.hotel-ru.com

Полная версия программы конференции будет опубликована на Web – сайте: www.bloodscience.ru после 20 октября 2011 г.