

Биоэнергетическая характеристика стадий процесса лигандзависимого перераспределения иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов у детей с транзиторной и «вторичной» митохондриальной недостаточностью

Т.В. Виноградова, В.А. Белов, М.Ю. Дорофеева, В.С. Сухоруков

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Bioenergetic characteristics of the stages of ligand-dependent redistribution of immunoglobulin receptors in the B lymphocytes of children with transient and secondary mitochondrial deficiency

T.V. Vinogradova, V.A. Belov, M.Yu. Dorofeeva, V.S. Sukhorukov

Research Institute of Pediatrics, Moscow

Проведенные исследования у часто болеющих детей ($n=28$) и детей с туберозным склерозом ($n=71$) с использованием энергоемкого метода (процесс лигандзависимого перераспределения иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов) показали, что биоэнергетическая недостаточность организма выявляется при различных состояниях, может носить транзиторный характер, а также быть следствием врожденных мутаций. Степень ее выраженности и качественные различия зависят от многих причин, в частности, от патогенеза заболевания, возраста пациента и т.д.

Ключевые слова: дети, часто болеющие дети, туберозный склероз, транзиторная и «вторичная» митохондриальная недостаточность, функциональное состояние В-лимфоцитов.

Studies conducted in 28 frequently ill children and 71 children with tuberous sclerosis, by applying the energy-intensive technique (a process of ligand-dependent redistribution of immunoglobulin receptors in B lymphocytes), have shown that the body's bioenergy deficiency is detected in different conditions; it may be transient and also a sequel of inherited mutations. Its degree and qualitative differences depend on many causes, in particular on disease pathogenesis, patient age, etc.

Key words: children, frequently ill children, tuberous sclerosis, transient and secondary mitochondrial deficiency, B-lymphocyte function.

В течение последних десятилетий активно проводятся исследования, направленные на выяснение патогенетической роли нарушений клеточного энергообмена в развитии ряда патологических состояний. Энергообмен представляет собой комплекс процессов, обеспечивающих все стороны жизнедеятельности как отдельной клетки, так и организма в целом. Тканевые нарушения, связанные с дисбалансом клеточного энергообмена (митохондриальная недостаточность), чрезвычайно полиморфны. Распространенность патологических состояний, связанных с митохондриальной недостаточностью, достаточно велика (среди детей не менее 15–20%) [1]. Они могут приводить к широкому спектру клинических проявлений: от умеренного повышения утомляемости

до тяжелых поражений нервной, мышечной и других систем.

Эти состояния не ограничиваются только наследственными митохондриальными болезнями и синдромами, вызываемыми мутациями генов митохондриальной или ядерной ДНК. Наряду с «первичными» митохондриальными болезнями существует ряд других заболеваний, включающих в себя те или иные нарушения клеточной энергетики как вторичные звенья митохондриальной недостаточности (моногенные болезни соединительной ткани, туберозный склероз, некоторые формы прогрессирующих мышечных дистрофий и др.) [2–4]. Причинами «вторичного» угнетения митохондриальной активности могут быть токсичные агенты (продукты перекисного окисления липидов), лекарственные препараты (вальпроевая кислота, левомецитин и др.), экотопогены (соли тяжелых металлов, радиация и др.), гипотиреоз, дефицит карнитина. Пониженные адаптационные возможности при скрытом энергодефиците могут способствовать частым рецидивам хронических заболеваний, в первую очередь психоневрологических, нервно-мышечных, сердечно-сосудистых, нефроурологических, гастроэнтерологических (т.е. затрагивающих наиболее энергозависимые систе-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 5:93–100

Адрес для корреспонденции: Виноградова Татьяна Владимировна — к.м.н., в.н.с. Научно-исследовательской лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. той же лабораторией
Белов Владимир Алексеевич — к.м.н., зав. консультативно-диагностическим отделением того же учреждения

Дорофеева Марина Юрьевна — к.м.н., ст.н.с. отделения психоневрологии и эпилептологии того же учреждения
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

мы). Так как расстройства энергозависимых этапов защитных реакций организма могут явиться одной из основ нарушения иммунологической резистентности [5], наличие скрытых вариантов энергодефицитного состояния оказывает отрицательное воздействие на процессы течения заболеваний, реабилитации и т. п.

Дошкольный и младший школьный возрасты относятся к четвертому «критическому» периоду становления иммунной системы ребенка [6] и характеризуются частой клинической манифестацией различных заболеваний. Одним из составляющих компонентов снижения адаптационных процессов детского организма в этот период может явиться транзиторная физиологическая дисфункция клеточной биоэнергетики [7]. Кроме того, у детей с повышенной частотой инфекционных заболеваний («часто болеющие дети») и у детей с предполагаемыми вторичными иммунодефицитными состояниями необходимо исключать наличие энергодефицитного диатеза — скрытой формы относительной индивидуальной недостаточности цитоэнергетического статуса организма [3, 8].

Исследования энергообеспечивающих процессов на основании определения уровня митохондриальных ферментов лейкоцитов цельной крови выявили выраженные цитохимические признаки энергетической дисфункции в группе часто болеющих детей. Изменения проявлялись снижением по сравнению с условно здоровыми детьми активности митохондриальных дегидрогеназ — сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы, глутаматдегидрогеназы на фоне относительно стабильных (близких к возрастным нормам) показателей гликолиза — лактатдегидрогеназы [9–12].

В ряде работ [13–17] показано, что существенным звеном патогенеза туберозного склероза может быть полисистемное нарушение клеточного энергообмена. При исследовании параметров митохондриальной активности лимфоцитов периферической крови у детей с туберозным склерозом обнаружено снижение уровня всех митохондриальных ферментов [17, 18], что согласовывалось с данными морфологического исследования, выявившего нарушения энергетического метаболизма в митохондриях у этих больных [19, 20].

Из вышеизложенного ясно, что полисистемная биоэнергетическая недостаточность сказывается на работе иммунокомпетентных клеток. Высокочувствительными к уровню окислительного фосфорилирования являются процессы миграции и адгезии, рецепции, фагоцитоза, секреции иммуноглобулинов и цитокинов. Безусловно, недостаточность энергетической продукции клеток отражается на функциональном состоянии иммунокомпетентных клеток, в частности, на рецепторном аппарате В-лимфоцитов.

Одним из методов исследования функционирования рецепторов клетки является изучение процесса лигандзависимого перераспределения иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов [21]. Принцип метода заключается в активации В-лимфоцитов с помощью антииммуноглобулинов, меченных флюоресцеином, и регистрации последовательных стадий перемещения лигандсвязанных иммуноглобулиновых рецепторов по мембране. В зависимости от иммунофлюоресцентного свечения мембраны клетки дифференцируют пять фазовых состояний: «ринг» — равномерное свечение внешней оболочки клетки; «интактный петч» — гранулярное свечение по всей внешней оболочке; «абсорбированный петч» — гранулярное свечение внешней оболочки с отдельными светящимися включениями внутри клетки; «кэп» — свечение одного из полюсов клетки (с учетом особенностей — О-образный, грушеобразный кэп, сброс кэппов); «эндоцитоз» — светящиеся включения внутри клетки (в цитоплазме) при отсутствии свечения внешней оболочки. Это активный процесс, для которого необходима энергия. Образование всех описанных стадий, кроме «петча» и сброса «кэпов», может протекать лишь при наличии активного клеточного метаболизма [22, 23], что позволяет использовать данный метод в рамках лабораторного исследования для определения нарушений митохондриальных функций.

Данное исследование в нашем институте осуществляется у больных атопическим дерматитом, бронхиальной астмой, хроническими воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, эпилепсией, туберозным склерозом, у пациентов с радиационным поражением, у часто болеющих детей [5, 24, 25]. Кроме того, эти исследования возможны и при многих других патологических состояниях, предполагающих наличие мембранопатии, иммунопатии. В патогенезе некоторых из этих состояний возможно участие дизэнергетического звена. При параллельных исследованиях процесса лигандзависимого перераспределения иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов и цитохимического анализа активности митохондриальных ферментов у больных с различными заболеваниями нами была выявлена прямая корреляция полученных данных [26].

Цель работы заключается в попытке выявления особенностей энергообеспечения иммунокомпетентных клеток у детей с транзиторной и «вторичной» митохондриальной недостаточностью.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы две группы больных: 28 часто болеющих детей в возрасте от 1,5 до 12 лет и 71 ребенок с туберозным склерозом в возрасте от 8 мес до 15 лет.

В качестве материала исследования использовалась гепаринизированная венозная кровь. Объектом исследования являлись лимфоциты.

Функциональное состояние В-лимфоцитов определяли путем изучения процесса лигандзависимого перераспределения иммуноглобулиновых рецепторов на их поверхности методом прямой иммунофлюоресценции с помощью диагностических флюоресцентных антивидовых иммуноглобулинов против иммуноглобулинов человека (производство НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН) на люминесцентном микроскопе ЛЮАМ ИЗ, ув. 65×7. Исследование осуществлялось в динамике (в течение 30 мин) с одновременным параметризацией по всем пяти показателям в фиксированных препаратах через определенные промежутки (0; 2; 5; 8; 12; 16; 20; 30 мин) на 100 В-лимфоцитах с последующим вычислением коэффициентов процесса — $K_{\text{общ}}$ и $K_{\text{торм}}$.

Вычисление $K_{\text{общ}}$ дает возможность количественно охарактеризовать преобладание того или иного пути перераспределения рецепторов по мембране иммунокомпетентных клеток у конкретного индивидуума, что может быть использовано для уточнения патогенеза заболевания (аллергия) [27], для дифференциальной диагностики и т.д. Количественная оценка скорости процесса лигандзависимого перераспределения иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов на основании вычисления $K_{\text{торм}}$ способствует выявлению дисбаланса энергетического обмена в митохондриях клеток.

Показатель $K_{\text{торм}}$ вычислялся путем анализа изменений всех количественных показателей стадий процесса — «ринг», «интактный петч», «абсорбированный петч», «кэп», «эндоцитоз» — в течение 30 мин. Дифференциально-диагностический показатель — $K_{\text{торм}}$ представляет собой сумму условных единиц, характеризующих: 1) повтор идентичных значений (в %), т.е. отсутствие изменений показателя в любой стадии процесса за следующий промежуток — 2 усл. д.; 2) изменения процентного содержания клеток в каждой стадии от предыдущего на 2% — 1 усл. ед. и при его значениях больше 10 усл.ед. указывает на наличие по-

лисистемных нарушений клеточного энергообмена.

При обработке полученных результатов также анализировались данные, характерные для каждой стадии в отдельности, — «стадийные коэффициенты торможения». Такой подход применен для выявления более тонких различий в скорости смены стадийных (фазовых) состояний иммуноглобулиновых рецепторов при перемещении их под воздействием лиганда по мембране В-лимфоцитов у детей с заболеваниями различного патогенеза.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы EXCEL.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе часто болеющих детей среднее значение $K_{\text{торм}}$ составило $9,78 \pm 0,63$ усл.ед. (табл. 1). При оценке индивидуального разброса $K_{\text{торм}}$ в данной группе выявлено, что у 16 из 28 больных он не превышал 10,0 усл.ед. и в среднем составил $7,33 \pm 0,46$ усл.ед. У остальных 12 пациентов его среднее значение равнялось $12,92 \pm 0,49$ усл.ед. ($p < 0,001$). При анализе количественных показателей $K_{\text{торм}}$ в возрастном аспекте установлено, что только у детей до 3 лет его среднее значение несущественно превышало допустимый норматив — $10,5 \pm 1,94$ усл.ед. (табл. 2). При сопоставлении результатов «стадийных коэффициентов торможения» в двух выделенных подгруппах ($K_{\text{торм}} < 10,0$ усл.ед. и $> 10,0$ усл.ед.) было получено достоверное различие показателей во всех стадиях, кроме стадии «кэпа»: «ринг» — $p < 0,0002$; «интактный петч» — $p < 0,0005$; «абсорбированный петч» — $p < 0,01$; «эндоцитоз» — $p < 0,03$ (см. табл. 1). Достоверность различия показателей «стадийных коэффициентов торможения» в зависимости от возраста (1-я подгруппа — до 3 лет; 2-я подгруппа — 3—7 лет; 3-я подгруппа — 8—12 лет) была выявлена только для стадии «эндоцитоз» — $p < 0,04$ между 1-й и 3-й подгруппой. Хотя тенденция к достоверности ($p < 0,08$) между этими же подгруппами просматривалась в показателях, характеризующих стадии «интактный петч» и «кэп» (см. табл. 2).

У детей с туберозным склерозом среднее значение

Таблица 1. Коэффициент торможения и «стадийные коэффициенты» (в усл. ед.) в группе часто болеющих детей

«Стадийные коэффициенты»	Общая группа детей (n=28)	Подгруппа детей с $K_{\text{торм}} < 10,0$ усл.ед. (n=16)	Подгруппа детей с $K_{\text{торм}} > 10,0$ усл.ед. (n=12)
$K_{\text{торм}}$ средний	$9,78 \pm 0,63$	$7,33 \pm 0,46^*$	$12,92 \pm 0,49^*$
Стадия:			
«ринг»	$2,89 \pm 0,27$	$2,06 \pm 0,27^*$	$3,85 \pm 0,34^*$
«интактный петч»	$2,93 \pm 0,28$	$2,13 \pm 0,34^*$	$3,85 \pm 0,32^*$
«абсорбированный петч»	$2,03 \pm 0,31$	$1,4 \pm 0,32^*$	$2,77 \pm 0,48^*$
«кэп»	$1,21 \pm 0,21$	$1,2 \pm 0,29$	$1,2 \pm 0,30$
«эндоцитоз»	$0,85 \pm 0,18$	$0,53 \pm 0,13^*$	$1,2 \pm 0,32^*$

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: * — достоверное различие между подгруппами (p).

Таблица 2. Коэффициент торможения и «стадийные коэффициенты» (в усл. ед.) в различных возрастных подгруппах часто болеющих детей

«Стадийные коэффициенты»	Возрастная подгруппа		
	до 3 лет (n=4)	3—7 лет (n=15)	8—12 лет (n=9)
$K_{\text{торм}}$ средний	10,5±1,94	9,8±0,97	9,89±0,89
Стадия:			
«ринг»	3,25±0,48	3,07±0,42	2,44±0,41
«интактный петч»	2,25±0,48	2,87±0,38	3,33±0,58
«абсорбированный петч»	2,75±1,54	1,8±0,37	2,11±0,39
«кЭП»	2,0±0,58	1,2±0,24	0,89±0,42
«эндоцитоз»	0,25±0,25*	0,87±0,21	1,11±0,39*

$K_{\text{торм}}$ составило 11,1±0,34 усл.ед., что превышало максимальные показатели в норме и достоверно отличалось ($p<0,05$) от показателей группы часто болеющих детей (табл. 3). При оценке индивидуального разброса $K_{\text{торм}}$ в группе выявлено, что у 31 из 71 больного он не превышал 10,0 усл.ед. и в среднем составил 8,48±0,23 усл.ед. У остальных 40 пациентов его среднее значение равнялось 13,12±0,31 усл.ед. ($p<0,0001$ по сравнению с предыдущей подгруппой).

Внутригрупповой анализ показателей «стадийных коэффициентов торможения» в двух выделенных подгруппах ($K_{\text{торм}} < 10,0$ и $> 10,0$ усл.ед.) детей с туберозным склерозом выявил их достоверное различие во всех стадиях: «ринг» — $p<0,00001$; «интактный петч» — $p<0,0001$; «кЭП» — $p<0,04$; «абсорбированный

петч» — $p<0,04$; «эндоцитоз» — $p<0,03$. Достоверных различий количественных показателей $K_{\text{торм}}$, а также «стадийных коэффициентов торможения» в зависимости от возраста в данной группе установить не удалось (табл. 4).

При сравнительном анализе в целом по группам часто болеющих и детей с туберозным склерозом была получена достоверная разница в показателях: $K_{\text{торм}}$ — $p<0,05$; «ринг» — $p<0,05$; «абсорбированный петч» — $p<0,01$; «эндоцитоз» — $p<0,05$. В подгруппах, где $K_{\text{торм}}$ не превышал 10,0 усл.ед. (т.е. соответствовал норме), были выявлены достоверные различия как в самом показателе (у детей с туберозным склерозом $K_{\text{торм}}$ выше по сравнению с часто болеющими детьми, $p<0,02$), так и в величине «стадийного коэф-

Таблица 3. Коэффициент торможения и «стадийные коэффициенты» (в усл.ед.) у детей с туберозным склерозом

«Стадийные коэффициенты»	Общая группа детей (n=71)	Подгруппа детей	
		с $K_{\text{торм}} < 10,0$ усл.ед. (n=31)	с $K_{\text{торм}} > 10,0$ усл.ед. (n=40)
$K_{\text{торм}}$ средний	11,1±0,34**	8,48±0,23* **	13,12±0,31*
Стадия:			
«ринг»	3,58±0,20**	2,55±0,22*	4,375±0,25*
«интактный петч»	3,42±0,18	2,64±0,23*	4,025±0,23*
«абсорбированный петч»	1,28±0,14**	1,0±0,21*	1,50±0,19* **
«кЭП»	1,60±0,13	1,35±0,20*	1,80±0,17* **
«эндоцитоз»	1,2±0,13**	0,9±0,17* **	1,425±0,19*

Примечание. Здесь и в табл. 4: ** — достоверное различие с группой часто болеющих детей (p).

Таблица 2. Коэффициент торможения и «стадийные коэффициенты» (в усл. ед.) в различных возрастных подгруппах детей с туберозным склерозом

«Стадийные коэффициенты»	Возрастная подгруппа		
	до 3 лет (n=18)	3—7 лет (n=23)	8—15 лет (n=30)
$K_{\text{торм}}$ средний	11,35±0,57	10,74±0,64	11,2±0,56
Стадия:			
«ринг»	3,55±0,31	3,35±0,38	3,77±0,34**
«интактный петч»	3,39±0,35**	3,35±0,37	3,50 ± 0,25
«абсорбированный петч»	1,50±0,27	1,26±0,23	1,17±0,24**
«кЭП»	1,61±0,29	1,78±0,20	1,47±0,24
«эндоцитоз»	1,33±0,27**	1,0±0,21	1,30±0,22

фициента» «эндоцитоза» ($p < 0,03$). В подгруппах, где $K_{\text{торм}}$ был больше 10,0 усл.ед., достоверная разница была обнаружена в показателях «стадийных коэффициентов» «абсорбированного петча» ($p < 0,01$) и «кэпа» ($p < 0,05$). Возрастные различия «стадийных коэффициентов» были получены только в двух подгруппах: у детей до 3 лет по показателям «интактный петч» ($p < 0,04$) и «эндоцитоз» ($p < 0,0006$), у детей 8—15 лет по показателям «ринг» ($p < 0,01$) и «абсорбированный петч» ($p < 0,02$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали проведенные исследования, состояние биоэнергетического обеспечения клеток иммунной системы в обеих группах разнородное, но зависит от патогенеза заболевания. Как в одной, так и в другой группе встречались дети и с нормальными значениями $K_{\text{торм}}$, и с повышенными, косвенно указывающими на нарушения клеточного энергообмена. При этом у часто болеющих детей средний по группе $K_{\text{торм}}$ не превышал нормативный показатель. В то время как у пациентов с туберозным склерозом его среднее значение было выше допустимых цифр и достоверно отличалось от показателя предыдущей группы. В группе часто болеющих детей условный процент больных (57,2%) с нормальными показателями $K_{\text{торм}}$ ($< 10,0$ усл.ед.) был выше, чем в группе с туберозным склерозом (43,7%). Среднее количественное значение $K_{\text{торм}}$ в этой подгруппе детей с туберозным склерозом было достоверно выше по сравнению с аналогичной подгруппой часто болеющих детей (8,48 усл.ед. против 7,33 усл.ед.), что может указывать на минорные нарушения биоэнергетики. Достоверного различия между подгруппами, где $K_{\text{торм}}$ превышал 10,0 усл.ед., установить не удалось.

При сравнительной оценке «стадийных коэффициентов» в двух исследуемых группах обнаружено, что у детей с туберозным склерозом наблюдается увеличение показателей энергоемких стадий процесса перераспределения рецепторов по мембране клетки: начальной — «ринг» и конечной — «эндоцитоз» (что указывает на ухудшение их цитобιοэнергетики) и снижение этих показателей в основной стадии — «абсорбированный петч» по сравнению с аналогичными данными у часто болеющих детей (рис. 1, а).

Анализ показателей «стадийных коэффициентов» двух подгрупп часто болеющих детей выявил их достоверное различие по всем стадиям процесса, кроме фазы «кэпа» (рис. 2, а). В подгруппах же детей с туберозным склерозом достоверные различия также были установлены по всем стадиям процесса, включая и стадию «кэпа», что, по нашему мнению, является еще одним подтверждением несостоятельности клеточного энергообмена у данного контингента больных (рис. 2, б).

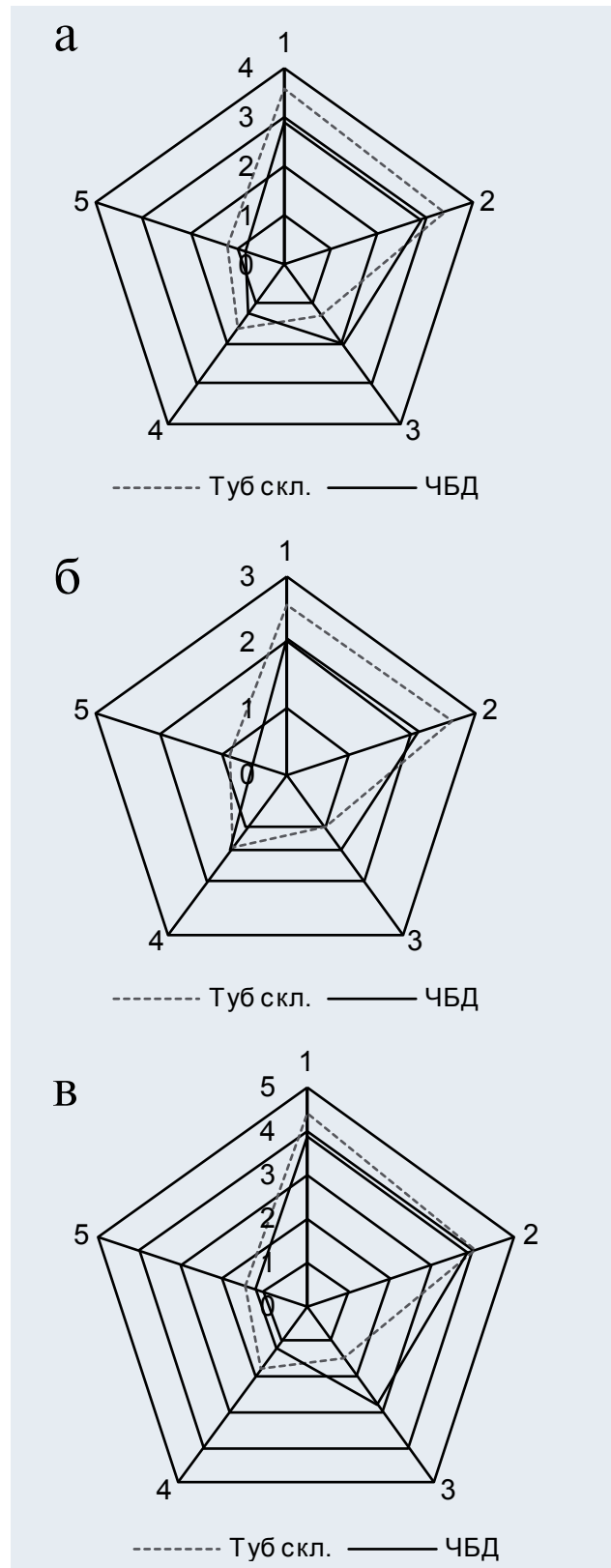


Рис. 1. Значения «стадийных коэффициентов торможения» в зависимости от уровня $K_{\text{общ}}$ в подгруппах часто болеющих детей (ЧБД) и детей с туберозным склерозом (Туб.скл.). а — вся группа детей; б — $K_{\text{общ}} < 10$ усл.ед.; в — $K_{\text{общ}} > 10$ усл.ед. Здесь и на рис. 2 и 3: 1 — «ринг»; 2 — «интактный петч»; 3 — «абсорбированный петч»; 4 — «кэп»; 5 — «эндоцитоз».

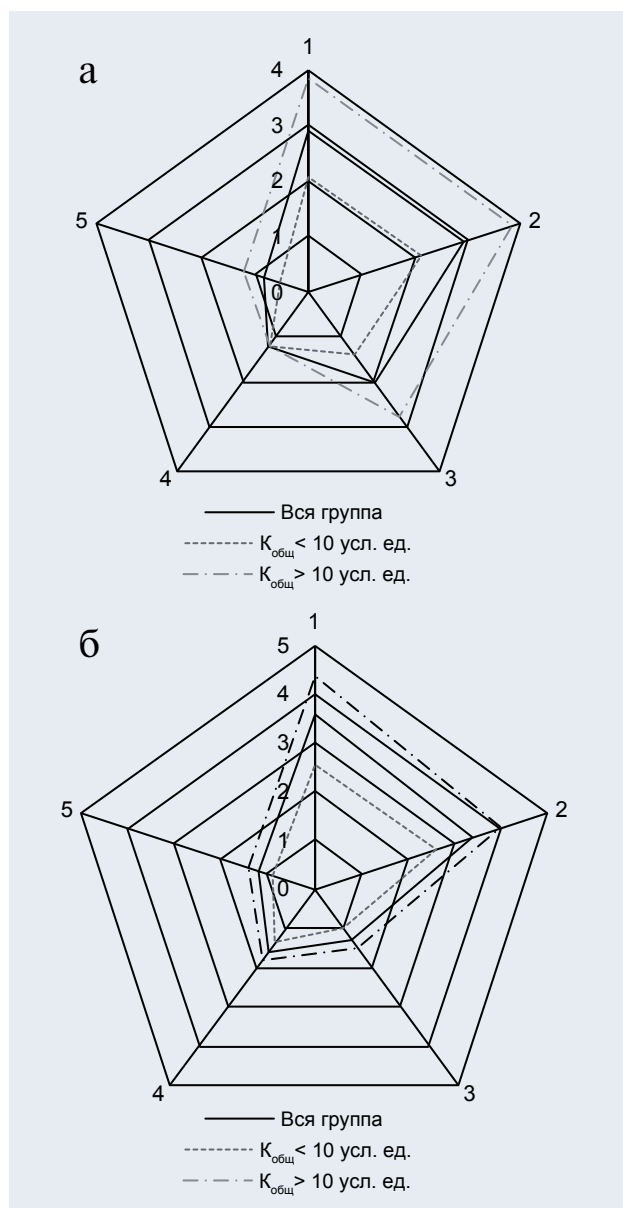


Рис. 2. Соотношение «стадийных коэффициентов торможения» в обследованных группах часто болеющих детей (а) и детей с туберкулезным склерозом (б) в зависимости от уровня $K_{общ}$.

Сопоставление показателей в подгруппах с нормальными значениями $K_{общ}$ (<10 усл.ед.) показало, что у детей с туберкулезным склерозом наблюдается «замедление» процесса «эндоцитоза» по сравнению с часто болеющими детьми (рис. 1, б), в подгруппе с повышенными нормативными значениями $K_{общ}$ (>10 усл.ед.) — «замедление» процесса образования «кэпа» и ускорение стадии «абсорбированный петч» (рис. 1, в).

При общей оценке полученных результатов в группе часто болеющих детей обращает на себя внимание то, что при ухудшении клеточного энергообеспечения процесса активации В-лимфоцитов происходит разбалансировка показателей по всем стадиям, кроме стадии «кэпа», при которой они остаются стабильными (см. рис. 2, а, точка 4). Наибольшее за-

медление перераспределения рецепторов по мембране клетки наблюдается в стадии «абсорбированный петч», которая является доминирующим механизмом работы иммуноглобулиновых рецепторов В-клеток у здоровых детей [1, 27]. В этой группе были выявлены и возрастные особенности клеточного энергообмена. По нашим данным, наиболее энергоуязвимыми можно считать детей ясельного возраста (до 3 лет) и младшего школьного возраста (8–12 лет), между этими подгруппами было получено достоверное различие в показателях процесса «эндоцитоза» и отмечена тенденция к различию стадий «интактный петч» и «кэп». При этом уровень энергообмена у часто болеющих детей указанных возрастных подгрупп отличался от такового в аналогичных подгруппах детей с туберкулезным склерозом и имел выраженные как качественные, так и количественные различия.

Рассматривая особенности энергообеспечения процесса лигандзависимого перераспределения иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов по мембране клетки, следует отметить, что для туберкулезного склероза («вторичная» митохондриальная недостаточность), независимо от средних значений $K_{общ}$, характерны более высокие значения «стадийных коэффициентов», т.е. сниженная энергозатрата. При этом при ухудшении состояния биоэнергетики происходит параллельное изменение (возрастание) всех стадийных показателей, что свидетельствует об общности механизма наблюдаемого эффекта (см. рис. 2, б). Следует отметить еще один феномен, характерный для данной нозологии, которому в настоящий момент мы не можем дать должного объяснения, а можем лишь высказать свои предположения. При туберкулезном склерозе на фоне общего «замедления» процесса наблюдается выраженное «ускорение» основной стадии — «абсорбированный петч» по сравнению с группой часто болеющих детей (см. рис. 1, а–в, точка 3). Возможно, одна из причин выявленного феномена кроется в не состоятельности цитоскелета клеток (повреждение актиновых филаментов, ассоциированных с мембраной) и, как следствие, неполноценности деятельности их рецепторного аппарата. Нельзя исключать и цитотоксическое действие лекарственных препаратов, применяемых при лечении туберкулезного склероза. Все это требует дальнейшего изучения для подтверждения наших предположений. И еще одно доказательство в пользу вторичной митохондриальной недостаточности: нами при проведении исследования и анализа полученных данных не установлено различий в зависимости от возраста пациентов, что указывает на общность наблюдаемых нарушений в системе энергообеспечения в патогенезе туберкулезного склероза.

На наш взгляд, наибольший интерес представляет подгруппа детей с туберкулезным склерозом, у которых использованным методом не было зарегистрировано снижение клеточной энергетики. Однако при де-

тальном анализе «стадийных коэффициентов» у них выявляются характерные изменения в динамике процесса перераспределения иммуноглобулиновых рецепторов В-клеток (см. рис. 1, б), отличные от наблюдаемых в норме, что указывает на скрытый энергодефицит у этой категории больных.

Так как одним из характерных клинических признаков туберозного склероза является наличие опухолевидных образований различных органов (мозга, почек, кишечника, щитовидной железы, кожи лица и др.) и их способность разрастаться по типу доброкачественных опухолей [28—34], вполне уместно предположить, что нарушение функционирования (снижение биоэнергетики клеток) клеточного звена иммунитета, в частности В-лимфоцитов, может играть определенную роль в патогенезе данного заболевания.

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что биоэнергетическая недостаточность организма выявляется при различных состояниях, может носить транзиторный характер, а также быть следствием мутаций. Степень ее выраженности и качественные различия зависят от многих причин, в частности, от патогенеза заболевания, возраста пациента и т.д. Угнетение клеточного энергообмена отражается и на функциональной активности В-лимфоцитов. Выявление нарушений клеточного энергообмена при проведении исследования лигандзависимого перераспределения иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов с высокой степенью вероятности способствует ранней диагностике у детей энергодефицитного состояния (на доклиническом этапе) и своевременному назначению адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нарушение клеточного энергообмена у детей. Под ред. В.С.Сухорукова, Е.А.Николаевой. М: Ates 2004; 79. (Disorders of cellular energy metabolism in children. V.S.Suhorukov, E.A.Nikolaeva (eds). Moscow: Ates 2004; 79.)
2. Tuberous Sclerosis complex: from Basic Science to Clinical Phenotypes. P. Curatolo (ed.). London, England: Mac Keith Press, 2003; 314.
3. Клинические и патогенетические проблемы нарушений клеточной энергетики (митохондриальная патология). Мат.1-ой Всероссийской конференции. М 1999; 63. (Clinical and pathogenetic problems of alterations of cellular energy (mitochondrial pathology). Mat.of 1-All-Russian Conference. Moscow 1999; 63.)
4. Sukhorukov V., Dorofeeva M., Pivovarova A. Mitochondrial pathology in children with tuberous sclerosis. Mitochondrion 2002; 6: 528.
5. Виноградова Т.В., Сухоруков В.С., Клейменова Н.В. и др. Влияние биоэнергетических нарушений на функцию иммунокомпетентных клеток при различных заболеваниях в детском возрасте. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 4: 2: 119—126. (Vinogradova T.V., Suhorukov V.S., Klejmenova N.V. et al. Effect of bioenergy disturbances on immunocompetent cells function in various diseases in childhood — Ros vestn perinatol i pediatr 2012; 4: 2: 119—126.)
6. Вельтищев Ю.Е. Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунодиатезы. Лекция для врачей. М 1998; 79. (Vel'tishhev Ju.E. Formation and development of the immune system in children. Immune deficiency. Immunodiathesis. Lecture for doctors. Moscow 1998; 79.)
7. Сухоруков В.С. Энергодефицитный диатез у детей. М: Медпрактика-М 2009; 28. (Suhorukov V.S. Energy deficient diathesis in children. Moscow: Medpraktika-M 2009; 28.)
8. Сухоруков В.С., Клейменова Н.В., Тозлиян Е.В. и др. Энергодефицитный диатез у детей. М: Медпрактика-М 2009; 28. (Suhorukov V.S., Klejmenova N.V., Tozlijan E.V. et al. Energy deficient diathesis in children. Moscow: Medpraktika-M 2009; 28.)
9. Ключников С.О. β-Каротин при метаболической коррекции у часто болеющих детей. Рус мед журн 2006; 1: 62—63. (Kljuchnikov S.O. β — carotene in metabolic correction in frequently sick children. Rus med zhurn 2006; 1: 62—63.)
10. Часто болеющие дети: тактика врача. Открытая дискуссия по актуальным проблемам педиатрии. Мат. VII Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 22.10.2008). Рос вестн перинатол и педиатр 2009; 3: 84—89. (Frequently sick children: physician tactics. Open discussion on current issues of Pediatrics. Mat. of VII Congress "Modern Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery" (Moscow, 22.10.2008). Ros vestn perinatol i pediatrii 2009; 3: 84—89.)
11. Накостенко Т.Н., Ключников С.О., Сухоруков В.С. Коррекция нарушений вегетативного гомеостаза и внутриклеточного энергообмена у часто болеющих детей. Вестн педиатр фармакол и нутрициол 2007; 1: 25—29. (Nakostenko T.N., Kljuchnikov S.O., Suhorukov V.S. Correction of internal homeostasis disorders and intracellular energy metabolism in frequently sick children. Vestn pediat farmakol i nutriciol 2007; 1: 25—29.)
12. Семенов А.В., Шабельникова Е.И., Зиборова Н.В. и др. Изучение фагоцитоза и активности ферментов энергообмена у часто болеющих детей с лорпатологией. Мат. I Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М 2002; 474. (Semenov A.V., Shabel'nikova E.I., Ziborova N.V. et al. The study of phagocytosis and energy metabolism enzyme activity in frequently sick children with ENT pathology. Mat. of I Congress "Modern Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery". Moscow 2002; 474.)
13. Passarella S., Atlante A, Valenti D. et al. The role of itochondrial transport in energy metabolism. Mitochondrion 2003; 2: 5: 319—343.
14. Astrinidis A., Senapedis W., Henske E.P. Hamartin, the tuberous sclerosis complex 1 gene product, interacts with polo-like kinase 1 in a phosphorylation-dependent manner. Hum Mol Genet 2006; 15: 2: 287—297.
15. Piedimonte L.R., Wailes I.K., Weiner H.L. Tuberous sclerosis complex: molecular pathogenesis and animal models. Neurosurg Focus 2006; 20: 1: E4.
16. Sarnat H.B. Clinical neuropathology practice guide 5-2013: markers of neuronal maturation. Clin Neuropathol 2013; 32: 5: 340—369.
17. Тозлиян Е.В., Сухоруков В.С., Новиков П.В. Цитохимические доказательства нарушения митохондриальных функций при туберозном склерозе у детей. 8-й Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М 2001; 494—495. (Tozlijan E.V., Suhorukov V.S., Novikov P.V.

- Cytochemical evidence of mitochondrial dysfunction in tuberous sclerosis in children. 8th Russian National Congress "Man and medicine". Moscow 2001; 494—495.)
18. Jiang X., Kenerson H.L., Yeung R.S. Glucose deprivation in tuberous sclerosis complex-related tumors. *Cell Biosci* 2011; 21: 1: 34.
 19. Sukhorukov V.S., Pea M., Klembovski A.I. et al. Ultrastructural changes of mitochondria in TS patients. 10-th Intern Symposium on Tuberous Sclerosis. Goteborg, Sweden, 1998; 318.
 20. Sukhorukov V., Shabelnikova E., Kleimenova N. et al. Electron microscopic demonstration of mitochondrial disturbances in TS children. TSC Intern Res Conference. Cambridge UK 2004; 528.
 21. Dodson M., Darley-Usmar V., Zhang J. Cellular metabolic and autophagic pathways: traffic control by redox signaling. *Free Radic Biol Med* 2013; 63: 207—221.
 22. Виноградова Т.В., Стефани Д.В. Исследование процесса мембранной сборки иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов. Роспатент 2029952; 1995. (Vinogradova T.V., Stefani D.V. Research of the process of membrane assembly of immunoglobulin receptor of B lymphocytes. Rospatent 2029952; 1995.)
 23. Иммунология. Под ред. У Пола. М: Мир 1987; 1: 476. (Immunology. W. Paul (ed.). М: Mir 1987; 1: 476.)
 24. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. М: Мир 1986; 2: 314. Alberts B., Bray D., Lewis J. et al. *Molecular Biology of the Cell*. Moscow: Mir 1986; 2: 314.)
 25. Сухоруков В.С., Пампура А.Н., Виноградова Т.В. и др. Роль митохондриальной цитопатии в нарушении функций иммунокомпетентных клеток при хронических заболеваниях у детей. — Пособие для врачей. МЗ РФ, МНИИПидХ, 2004; 22. (Sukhorukov V.S., Pampura A.N., Vinogradova T.V. et al. The role of mitochondrial cytopathie in immunocompetent cells dysfunctions in children's chronic diseases. Manual for physicians. MZ RF, MNIIPiDH, 2004; 22.)
 26. Виноградова Т.В., Дорофеева М.Ю., Сухоруков В.С. Особенности процесса лигандзависимого перераспределения иммуноглобулиновых рецепторов В-лимфоцитов у детей с вторичной митохондриальной недостаточностью. Клинико-лаб консилиум 2009; 1: 30—34. (Vinogradova T.V., Dorofeeva M.Ju., Suhorukov V.S. Features of the ligand-dependent redistribution of immunoglobulin receptors of B lymphocytes in children with secondary mitochondrial failure. Klin-lab. konsilium 2009; 1: 30—34.)
 27. Виноградова Т.В., Н.В.Клейменова Н.В. Митохондриальная цитопатия и нарушения функции иммунокомпетентных клеток. В кн.: Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М: Медпрактика-М 2011; 288. (Vinogradova T.V., N.V.Kleimenova. Mitochondrial cytopathie and dysfunction of immunocompetent cells. In: Sukhorukov V.S. Study of mitochondrial pathology. Moscow: Medpraktika-M 2011; 288.)
 28. Виноградова Т.В., Стефани Д.В., Смолкин Ю.С. Диагностика заболеваний атопического генеза. Роспатент 2029937; 1995. (Vinogradova T.V., Stefani D.V., Smolkin Ju.S. Diagnosis of atopic diseases genesis. Rospatent 2029937; 1995.)
 29. Xie D.L., Wu J., Lou Y.L., Zhong X.P. Tumor suppressor TSC1 is critical for T-cell anergy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 35: 14152—14157.
 30. Sarnat H.B., Flores-Sarnat L., Hader W., Bello-Espinosa L. Mitochondrial "hypermetabolic" neurons in paediatric epileptic foci. *Can J Neurol Sci* 2011; 38: 6: 909—917.
 31. Jozwiak J., Wlodarski P. Hamartin and tuberlin modulate gene transcription via beta-catenin. *J Neurooncol* 2006; 18: 2: 24—29.
 32. Wang Y., Huang G., Zeng H. et al. Tuberous sclerosis 1 (Tsc1)-dependent metabolic checkpoint controls development of dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 50: E4894—4903.
 33. McCall T., Chin S.S., Salzman K.L., Fuhs D.W. Tuberous sclerosis: a syndrome of incomplete tumor suppression. *Neurosurg Focus* 2006; 20: 1: E3.
 34. Hengstschlager M., Rosner M., Fountoulakis M. et al. The cellular response to ectopic overexpression of the tuberous sclerosis genes, TSC1 and TSC2: a proteomic approach. *Int J Oncol* 2005; 27: 3: 31—38.

Поступила 10.06.14