

616.381-002.3-031.14-008.853.2

СВЯЗЬ АКТИВНОСТИ НАД-И НАДФ-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ ЛИМФОЦИТОВ С ИСХОДОМ РАСПРОСТРАНЕННОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА

Савченко А.А.¹, Здзитовецкий Д.Э.², Лузан Н.А.¹¹ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов при различных исходах распространенного гнойного перитонита (РГП). Активность ферментов в лимфоцитах крови определялась биолюминесцентным методом. Установлено, что у больных с неблагоприятным исходом РГП в лимфоцитах крови более выражено осуществляются реакции липидного анаболизма и катаболизма ксенобиотиков. Независимо от исхода заболевания в лимфоцитах крови больных РГП снижены уровни активности ферментов, определяющих интенсивность анаэробного и аэробного дыхания, а также уровень пластических процессов при активации реакций липидного катаболизма и переноса продуктов через глицерол-3-фосфатдегидрогеназу на окислительно-восстановительные реакции гликолиза. Исходя из информативности уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в нейросетевой модели при классификации по исходу заболевания, предлагается метаболический коэффициент, обладающий прогностической значимостью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: распространенный гнойный перитонит, исход заболевания, НАД-зависимые дегидрогеназы, НАДФ-зависимые дегидрогеназы, лимфоциты, метаболизм.

Введение

Несмотря на достижения в медицине, летальность при распространенном гнойном перитоните (РГП), являющаяся главным критерием оценки эффективности применяемых способов лечения, удерживается на уровне 20–30%, достигая наиболее высоких цифр (50% и более) при третичном перитоните и перитоните, сопровождающемся развитием полиорганной недостаточности и септического шока [1, 2]. В связи с этим появляется необходимость подробного исследования молекулярно-клеточных механизмов воспалительной реакции при перитоните.

Одним из перспективных направлений, позволяющих охарактеризовать патогенез нарушения реактивности иммунной системы при инфекционно-воспалительных процессах, является изучение метаболизма клеток иммунной системы. На сегодняшний день установлено, что функциональные проявления лимфоцитов, например, такие как дифференцировка, пролиферация, синтез рецепторов и цитокинов, осуществляются только при соответствующем изменении их

метаболизма [3–5]. В связи с тем что функциональная активность лимфоцитов во многом определяет течение и исход инфекционно-воспалительных заболеваний [6, 7], необходимо оценить степень нарушения внутриклеточных метаболических процессов при перитоните.

Цель исследования – изучить уровни активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у больных распространенным гнойным перитонитом при благоприятном и неблагоприятном исходах заболевания.

В качестве показателей внутриклеточного метаболизма выбраны НАД(Ф)-зависимые дегидрогеназы, так как, во-первых, основными переносчиками электронов в клетках являются пиридиновые нуклеотиды, а отсюда – активное участие оксидоредуктаз в биоэнергетических процессах; во-вторых, НАД(Ф)-зависимые дегидрогеназы, участвуя в направленной координации сопряженных метаболических потоков, в значительной степени обуславливают адаптивные изменения клеточного обмена веществ [8–10].

Материал и методы

Под нашим наблюдением находился 51 больной с РГП (23 мужчин и 28 женщин) внебольничного и госпитального происхождения, проходивший лечение в

✉ Савченко Андрей Анатольевич, тел.: +7-9059713715;
e-mail: aasavchenko@yandex.ru

отделении гнойной хирургии и отделении реанимации и интенсивной терапии МУЗ «ГБСМП им. Н.С. Карповича» г. Красноярск. Средний возраст пациентов составил $(54,2 \pm 19,2)$ года. Из исследования были исключены больные, у которых перитонит был осложнением панкреонекроза, неоперабельных онкологических заболеваний органов брюшной области и неоперабельного нарушения мезентериального кровообращения. Исходную степень тяжести больных определяли по шкале SAPSII [11], тяжесть РГП исходно – по Мангеймскому индексу перитонита и индексу брюшной полости [12, 13]. Наличие и степень выраженности полиорганной недостаточности исходно и в динамике определяли по шкале SOFA [14]. При оценке тяжести синдрома системной воспалительной реакции придерживались критериев ACCP/SCCM [15]. В качестве контроля обследовано 75 здоровых людей аналогичного возрастного диапазона.

Выделение общей фракции лимфоцитов осуществляли по общепринятому методу в градиенте плотности фикола-урографина с последующей очисткой от прилипающих клеток. Исследование активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови проведено с помощью биолюминесцентных методов [16]. Метаболизм лимфоцитов оценивали по активности следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах на 10^4 клеток, где $1 \text{ E} = 1 \text{ мкмоль/мин}$ [8]. Исследование проводили на ферментативном препарате NAD(P): FMN-оксидоредуктаза-люцифераза из *Photobacterium leiognathi* (получен в Институте биофизики СО РАН, Красноярск).

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 for Windows

(StatSoft Inc., 2007). Описание выборки производили с помощью подсчета медианы Me и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей ($LQ-UQ$). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни.

Для решения задач поддержки принятия решений использовали метод нейронных сетей. Нейросетевой классификатор представляет собой алгоритм, способный к обучению и принятию решений, на основе рассчитанных весовых коэффициентов. Нейросеть включает набор входных нейронов (14 показателей активности ферментов + 2) и матрицу синапсов (связи между нейронами). Классификация (принятие решения) происходит в зависимости от значений, регистрируемых на выходных нейронах. Обучение нейронной сети проводилось методом обратного распространения ошибки. Для расчета параметров модели принятия решений использовалась обучающая выборка, состоящая из объектов, каждый из которых характеризуется определенным набором показателей активности ферментов в лимфоцитах одного человека. Все объекты обучающей выборки нейросетевого классификатора разбиты на классы (больные с благоприятным и неблагоприятным исходами заболевания), в отношении которых и решается задача классификации. По окончании классификации подсчитывается информативность вводимых показателей [17].

Результаты и обсуждение

Клинические проявления синдрома системной воспалительной реакции перед первичной операцией по поводу перитонита отмечались у 47 больных ($(94,0 \pm 3,4)\%$). Преобладали больные с тяжелыми проявлениями синдрома системной воспалительной реакции (тяжелый сепсис и септический шок) – 34 ($(68,0 \pm 6,6)\%$). Тяжесть состояния по шкале SAPS II составила 29 (16–37) балла. Выраженность полиорганной недостаточности по шкале SOFA – 2 (1–4) балла. Интраоперационная оценка тяжести перитонита дала следующие результаты: Мангеймский индекс перитонита в среднем составил 28 (25–33), индекс брюшной полости – в среднем 14 (13–14).

При исследовании уровней активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у больных перитонитом в зависимости от исхода заболевания обнаружено, что активность НАДФМДГ в лимфоцитах крови больных перитонитом снижена относительно контрольных значений как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе (рис. 1, а). Однако у больных с неблагоприятным исходом понижение уровня активности более выражено, чем при благоприятном исходе.

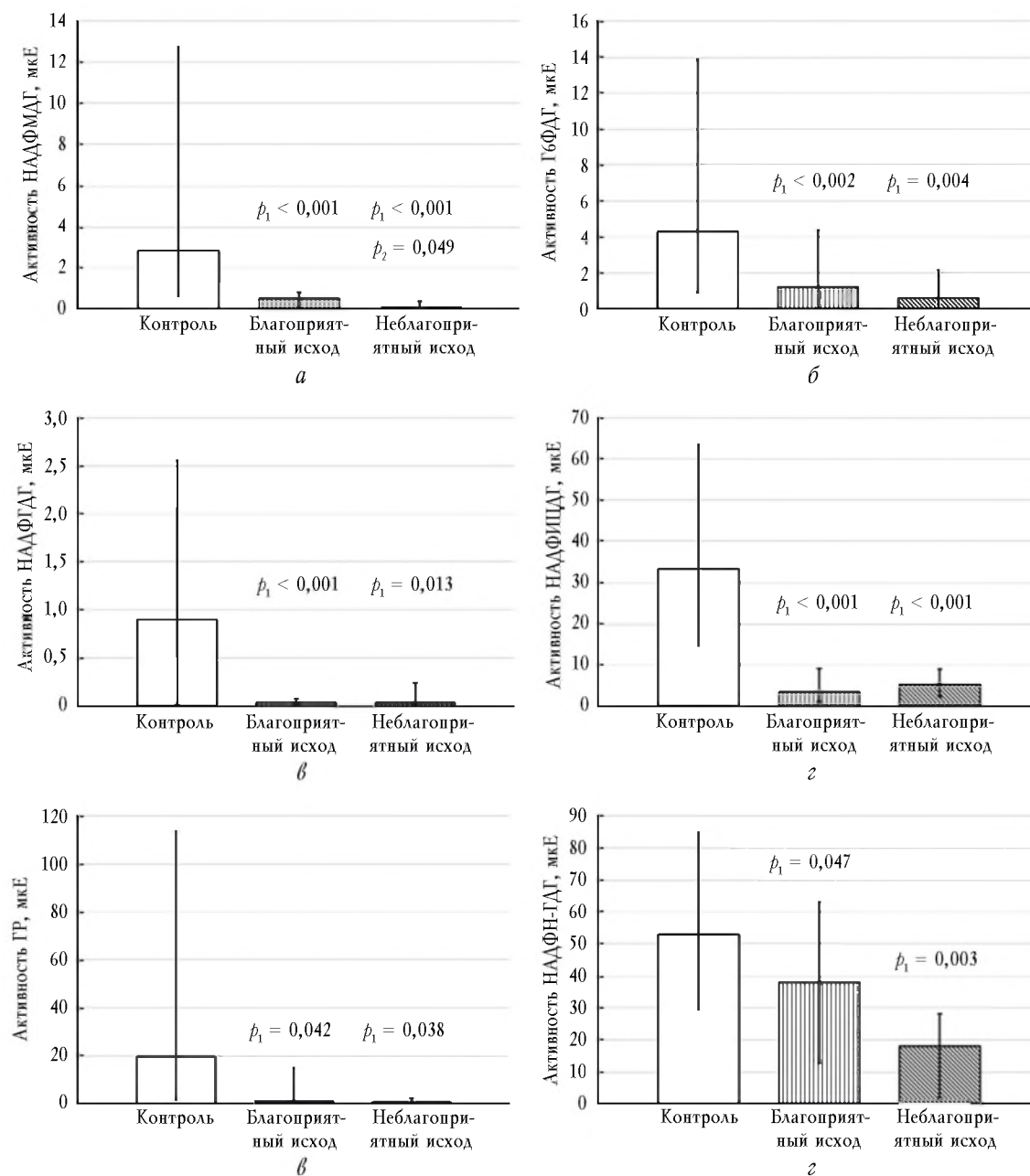


Рис. 1. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных РПП в зависимости от исхода заболевания. Здесь и на рис. 2 и 3: p_1 – статистически достоверные различия с активностью ферментов контрольной группы; p_2 – статистически достоверные различия с активностью ферментов больных с благоприятным исходом РПП

Уровни активности Г6ФДГ, НАДФГДГ, НАДФИЦДГ, ГР и НАДФН-ГДГ в лимфоцитах у больных перитонитом снижены относительно контрольных значений независимо от исхода заболевания (рис. 1, б–е).

При исследовании уровней активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов крови у больных перитонитом обнаружено, что активность ГЗФДГ повышена, тогда как активность АДГ, МДГ и НАДГДГ снижена относительно контрольных уровней независимо от исхода заболевания (рис. 2, а–г). Аналогичным образом изменяется активность НАДН-

зависимых реакций дегидрогеназ в лимфоцитах крови больных перитонитом: снижена относительно контрольных уровней независимо от исхода заболевания (рис. 3, а–б).

Вариабельность изменений уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах у больных перитонитом в зависимости от исхода заболевания оказалась информативна в модели нейросетевого анализа (рис. 4). Обнаружено, что наиболее информативными показателями модели являются уровни активности АДГ, МДГ, ГР, НАДФН-ГДГ и НАДФМДГ.

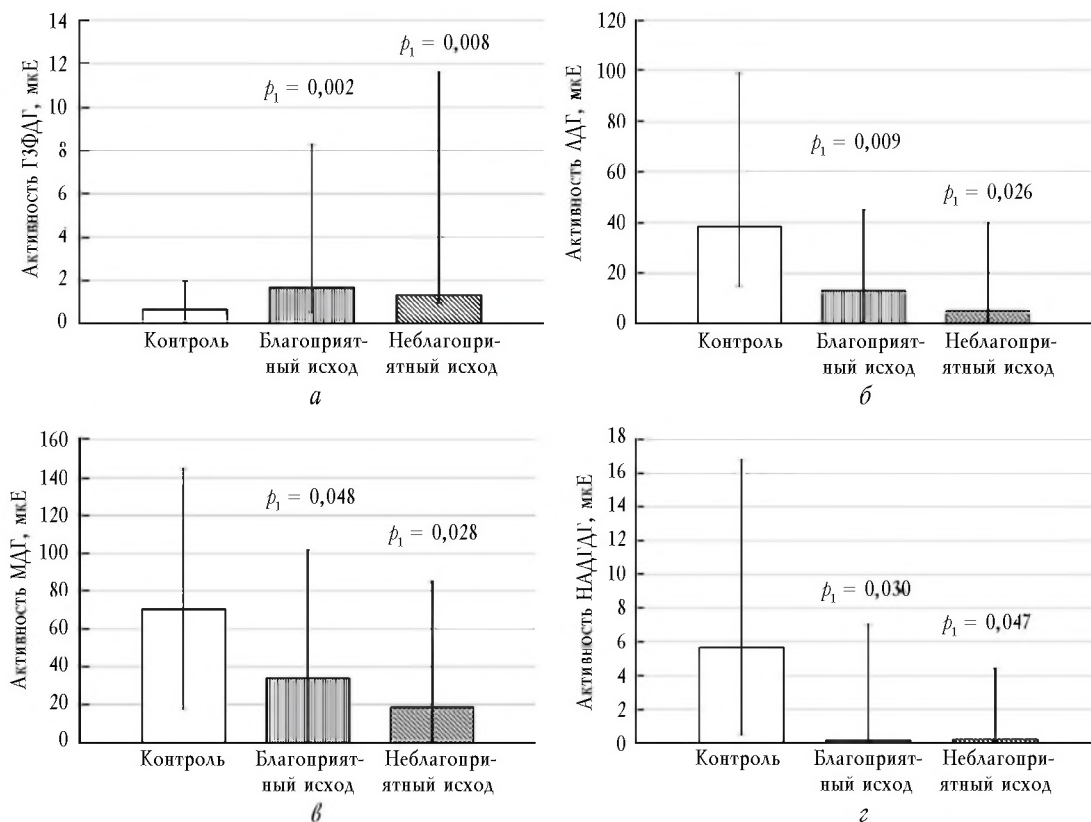


Рис. 2. Активность НАД-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных РГП в зависимости от исхода заболевания

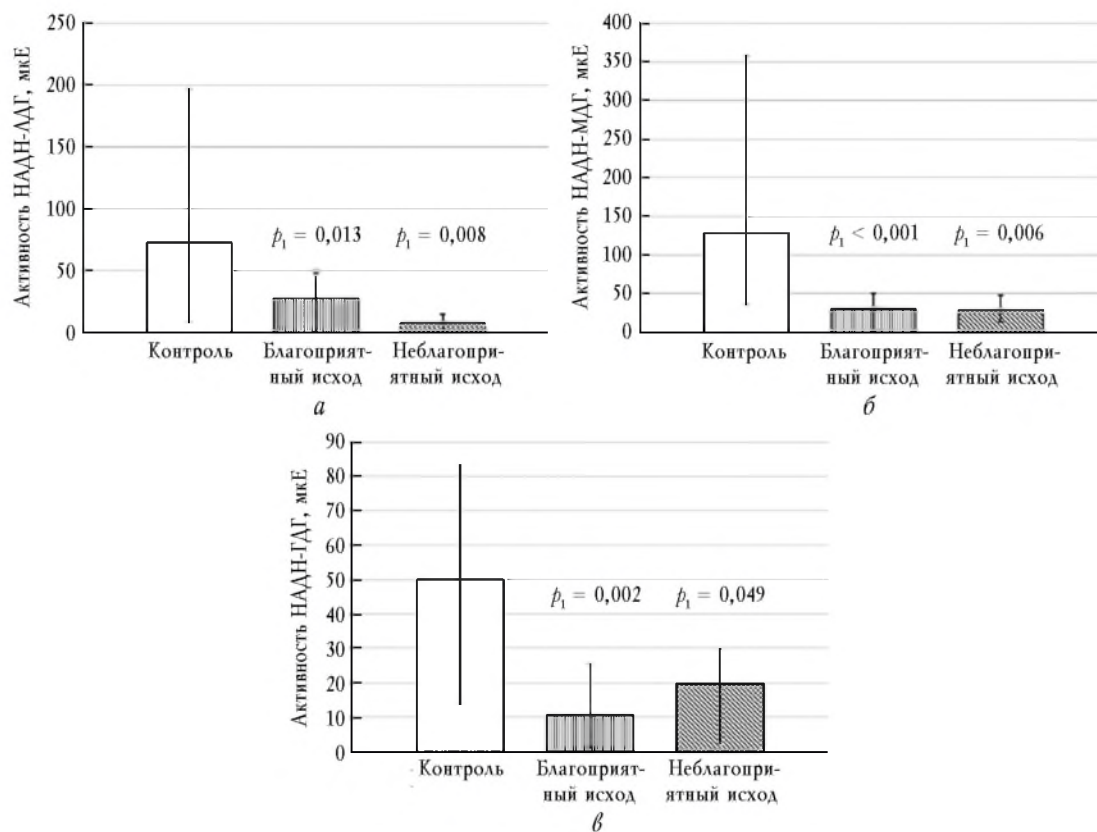


Рис. 3. Активность НАДН-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови у больных РГП в зависимости от исхода заболевания

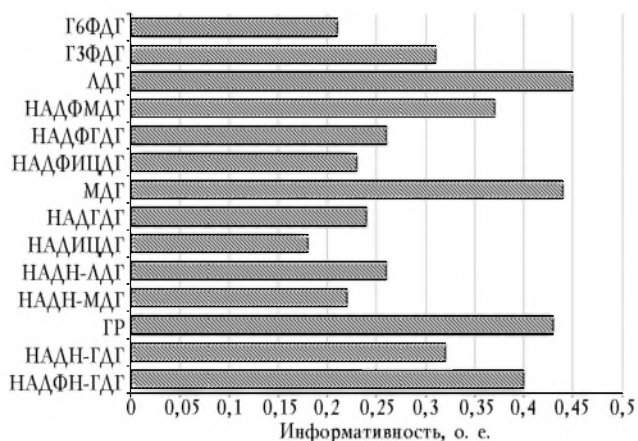


Рис. 4. Информативность НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов у больных в зависимости от исхода РПП в модели нейросетевого классификатора

Исследуемые ферменты занимают ключевые позиции на разных метаболических путях клетки, характеризуя основные обменные процессы и тем самым определяя функциональные возможности лимфоцитов. В целом метаболизм лимфоцитов у больных перитонитом характеризуется низкой активностью большинства исследуемых НАДФ- и НАДФН-зависимых дегидрогеназ (НАДФМДГ, Г6ФДГ, НАДФГДГ, НАДФИЦДГ, ГР и НАДФН-ГДГ) и некоторых НАД- и НАДН-зависимых ферментов (Г3ФДГ, АДГ, МДГ, НАДГДГ, НАДН-АДГ, НАДН-МДГ и НАДН-ГДГ). При этом активность только НАДФМДГ различается в зависимости от исхода заболевания. НАДФМДГ – фермент, принимающий активное участие в системе липидного анаболизма и катаболизма ксенобиотиков [3, 9]. Снижение его активности в лимфоцитах крови больных перитонитом определяет пониженную интенсивность анаболизма липидов. Причем у больных с неблагоприятным исходом заболевания активность фермента значительно снижена, в том числе и относительно выявленной у пациентов с благоприятным исходом заболевания. Г3ФДГ – фермент, принимающий участие в процессах липидного катаболизма и глицеролфосфатном челночном механизме [8, 18]. Повышение его активности прежде всего отражает высокий уровень интенсивности катаболических процессов в лимфоцитах при перитоните. Интенсивность анаэробного гликолиза в лимфоцитах больных перитонитом снижена, так как у них выявляется низкая активность анаэробной реакции АДГ.

Г6ФДГ является ключевым и инициализирующим ферментом пентозофосфатного цикла, от активности которого зависит широкий спектр синтетических процессов [8, 10, 19]. Соответственно, снижение активности фермента в лимфоцитах больных перитонитом определяет значительную недостаточность реакций

пластического обмена. Кроме того, известно, что НАДФН, образованный на окислительной стадии пентозофосфатного цикла, может принимать участие в восстановлении окисленного глутатиона [20]. В связи с этим снижение активности ГР в клетках больных перитонитом может определяться недостаточностью НАДФН и обусловить активацию перекисных процессов. В то же время этими же авторами отмечается возможность стимуляции субстратного потока по пентозофосфатному циклу при повышении содержания в клетках окисленного глутатиона [21]. Однако дисбаланс метаболических процессов в лимфоцитах крови у больных перитонитом приводит к нарушению регуляторных взаимосвязей и, как следствие, снижению активности НАДФ- и НАДФН-зависимых ферментов цитоплазматического компартмента клеток.

НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа определяется как вспомогательная дегидрогеназа цикла трикарбоновых кислот, осуществляющая субстратный поток по циклу в условиях НАДН-зависимого ингибирования НАД-зависимых ферментов цикла Кребса [22, 23]. В нашем исследовании установлено, что активность МДГ (НАД-зависимой дегидрогеназы лимонного цикла) в лимфоцитах больных перитонитом снижена, тем самым определяя низкую интенсивность субстратного потока на терминальном этапе цикла Кребса. Подобное состояние метаболических процессов в митохондриальном компартменте лимфоцитов пациентов с перитонитом может определяться низкой активностью прямых и обратных реакций НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы. Данные ферменты осуществляют взаимодействие цикла трикарбоновых кислот с реакциями аминокислотного обмена, также принимая участие в обмене азота [8]. Состояние аэробного дыхания не только зависит от интенсивности субстратного потока по циклу Кребса, но и определяется уровнем водородного градиента в митохондриях. НАДН-МДГ является ключевой в системе малат-аспаратного шунта митохондрий, соответственно, снижение ее активности определяет возможность снижения водородного градиента с ингибированием аэробных процессов в лимфоцитах больных РПП. Необходимо отметить, что низкая активность аэробной реакции АДГ также может отрицательно влиять на уровень аэробного дыхания.

В целом уровень активности исследуемых ферментов в лимфоцитах крови больных перитонитом незначительно различается в зависимости от исхода заболевания. В связи с этим, исходя из информативности ферментов в модели нейросетевого классификатора, мы предлагаем рассчитывать метаболический коэффициент (МК), характеризующий соотношение

активности реакций НАДФН-зависимого восстановления к уровням реакций НАД-зависимого окисления: $MK = (ГР \times НАДФН-ГДГ) / (АДГ \times МДГ)$ [24]. При величине коэффициента ниже 0,005 прогнозируется неблагоприятный исход заболевания, при величине коэффициента равной и выше 0,005 – благоприятный. По результатам проведенного определения МК и перспективного анализа исхода заболевания установлено, что у 30 больных наблюдалось совпадение прогноза (96,8% совпадений).

Исход заболевания в значительной степени определяется интенсивностью системного воспаления и уровнем полиорганной недостаточности. Следствием этого является изменение содержания в периферической крови ряда цитокинов и других биологически активных веществ [7]. Можно предположить, что регуляторное влияние всего комплекса биологически активных веществ на лимфоциты модулирует их внутриклеточный метаболизм и тем самым формирует характерный для исхода перитонита спектр уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ.

Заключение

Таким образом, у больных с неблагоприятным исходом РПП в лимфоцитах крови более выражено снижается активность НАДФМДГ, характеризующая интенсивность реакций липидного анаболизма и катаболизма ксенобиотиков. Независимо от исхода заболевания в лимфоцитах крови больных перитонитом снижены уровни активности ферментов, определяющих интенсивность анаэробного и аэробного дыхания, а также уровень пластических процессов при активации реакций липидного катаболизма и переноса продуктов через ГЗФДГ на окислительно-восстановительные реакции гликолиза. Недостаточность образования НАДФН в цитоплазматическом компартменте лимфоцитов при перитоните определяет низкую активность реакции восстановления глутатиона. Снижение субстратного потока на уровне терминальных реакций цикла трикарбоновых кислот обусловлено нарушением взаимодействия с реакциями аминокислотного обмена. Исходя из информативности уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейросетевой модели при классификации по исходу заболевания, предлагается метаболический коэффициент, обладающий прогностической значимостью.

Литература

1. Суковатых Б.С., Ближков Ю.Ю., Букреева А.Е., Ештокин С.А., Иванов П.А., Жуковский В.А. Применение иммобилизованных форм гипохлорита натрия в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2011. Т. 170, № 6. С. 32–36.

2. Wiest R., Krag A., Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond // Gut. 2012. V. 61, № 2. P. 297–310.
3. Савченко А.А., Борисов А.Г. Основы клинической иммунометабомики. Новосибирск: Наука, 2012. 263 с.
4. Adam T., Waickman A.T., Powell J.D. mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function // Immunol. Rev. 2012. V. 249, № 1. P. 43–58.
5. Zeng H., Chi H. mTOR and lymphocyte metabolism // Curr. Opin. Immunol. 2013. V. 25, № 3. P. 347–355.
6. Капустина Т.А., Савченко А.А., Парилова О.В., Коленчукова О.А., Маркина А.Н., Белова Е.В. Особенности иммунитета у больных с патологией верхнего респираторного тракта хламидийной этиологии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2008. № 3. С. 94–95.
7. Sista F., Schietroma M., Santis G.D., Mattei A., Cecilia E.M., Piccione F., Learidi S., Carlei F., Amicucci G. Systemic inflammation and immune response after laparotomy vs laparoscopy in patients with acute cholecystitis, complicated by peritonitis // World J. Gastrointest. Surg. 2013. V. 5, № 4. P. 73–82.
8. Биохимия / под ред. Е.С. Северина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2004. 784 с.
9. Jiang P., Du W., Mancuso A., Wellen K.E., Yang X. Reciprocal regulation of p53 and malic enzymes modulates metabolism and senescence // Nature. 2013. V. 493, № 7434. P. 689–693.
10. Jiang P., Du W., Yang X. A critical role of glucose-6-phosphate dehydrogenase in TAp73-mediated cell proliferation // Cell Cycle. 2013. V. 12, № 24. P. 3720–3726.
11. Le Gall J.-R., Lemesbow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study // JAMA. 1993. V. 270. P. 2957–2963.
12. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. Программируемый перитонеальный лаваж в лечении распространенного перитонита // Анналы хирургии. 1996. № 3. С. 25–29.
13. Linder M.M., Wacha H., Feldmann U., Wesch G., Streifensand R.A., Gundlach E. Der Mannheimer Peritonitis-Index. Ein Instrument zur intraoperativen Prognose der Peritonitis // Chirurg. 1987. V. 58. P. 84–91.
14. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine // Intensive Care Med. 1996. V. 22, № 7. P. 707–710.
15. Bone R.S., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. American college of Chest Physicians. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guide lines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. 1992. V. 20, № 6. P. 864–874.
16. Савченко А.А., Суницова Л.Н. Высококочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови биолюминесцентным методом // Лаб. дело. 1989. № 11. С. 23–25.
17. Горбань А.Н. Обучение нейронных сетей. СПб: Парграф, 1990. 160 с.
18. de la Roche M., Tessier S.N., Storey K.B. Structural and functional properties of glycerol-3-phosphate dehydrogenase from a mammalian hibernator // Protein J. 2012. V. 31, № 2. P. 109–119.

19. Nam M., Lee J.W., Choi A.H., Jang H., Choi G., Park J., Kozuka C., Sears D.D., Masuzaki H., Kim J.B. Macrophage glucose-6-phosphate dehydrogenase stimulates proinflammatory responses with oxidative stress // *Mol. Cell Biol.* 2013. V. 33, № 12. P. 2425–2435.
20. Гаврилюк А.А., Корчмару И.Ф., Робу М.В. Активность глутатионзависимых энзимов и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в крови больных лимфогранулематозом // *Гематология и трансфузиология.* 2009. Т. 54, № 2. С. 11–13.
21. Гаврилюк А.А., Корчмару И.Ф., Робу М.В., Лысый А.Т. Глутатион-зависимые ферменты и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа в крови больных лимфосаркомой (Неходжкинской лимфомой) // *Биомедицинская химия.* 2011. Т. 57. Вып. 2. С. 225–31.
22. Kim S., Kim S.Y., Ku H.J., Jeon Y.H., Lee H.W., Lee J., Kwon T.K., Park K.M., Park J.W. Suppression of tumorigenesis in mitochondrial NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase knock-out mice // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. V. 1842, № 2. P. 135–143.
23. Lee J.H., Park J.W. Attenuated mitochondrial NADP+-dependent isocitrate dehydrogenase activity induces apoptosis and hypertrophy of H9c2 cardiomyocytes // *Biochimie.* 2014. V. 99. P. 110–118.
24. Пат. 2498300 РФ, МПК G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/68 (2006.01). Способ прогнозирования исхода распространенного гнойного перитонита / А.А. Савченко, Д.Э. Здзитовецкий, Ю.С. Винник, А.Г. Борисов, Н.А. Лузан. Опубл. 10.11.2013, Бюл. № 31. 8 с.

Поступила в редакцию 23.04.2014 г.

Утверждена к печати 09.10.2014 г.

Савченко Андрей Анатольевич (✉) — д-р мед. наук, профессор, лаборатория молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (г. Красноярск).

Здзитовецкий Дмитрий Эдуардович — канд. мед. наук, доцент кафедры и клиники хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Лузан Наталья Анатольевна, лаборатория молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (г. Красноярск).

✉ Савченко Андрей Анатольевич, тел.: +7-9059713715; e-mail: aasavchenko@yandex.ru

COMMUNICATION OF NAD- AND NADP-DEPENDENT DEHYDROGENASE ACTIVITIES IN LYMPHOCYTES WITH OUTCOME OF PREVALENCE PURULENT PERITONITIS

Savchenko A.A.¹, Zdzitovetsky D.E.², Luzan N.A.¹

¹ *Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation*

² *Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim of this study was to investigate of NAD(P)-dependent dehydrogenases activity in lymphocytes at different outcomes widespread purulent peritonitis(WPP). Enzyme activity in blood lymphocytes was determined by bioluminescent method. Found that patients with a poor outcome of WPP in blood lymphocytes made more pronounced reaction of lipid anabolism and catabolism of xenobiotics. Regardless of the outcome of the disease in blood lymphocytes of WPP patients reduced levels of enzymes activity that determine the intensity of anaerobic and aerobic respiration and the level of plastic processes, but the activation reactions of lipid catabolism and transport products through glycerol-3-phosphate dehydrogenase on reactions of glycolysis. Based on the informativeness of the NAD(P)-dependent dehydrogenases activity in the classification neural network model for the disease outcome, metabolic coefficient is proposed, which has prognostic significance.

KEY WORDS: widespread purulent peritonitis, disease outcome, NAD-dependent dehydrogenases, NADP-dependent dehydrogenases, lymphocytes, metabolism.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 79–86

References

1. Sukovatyh B.S., Blinkov Ju.Ju., Bukreeva A.E., Eshtokin S.A., Ivanov P.A., Zhukovskij V.A. Application of immobilized

forms of sodium hypochlorite in the complex treatment of a widespread purulent peritonitis. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova – Herald of Surgery them. I.I. Grekova*, 2011, vol. 170 no. 6, pp. 32–36 (in Russian).

2. Wiest R., Krag A., Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut*, 2012, vol. 61, no. 2, pp. 297–310.
3. Savchenko A.A., Borisov A.G. *Osnovy klinicheskoy immunometabolomiki* [Basics of clinical immunometabolomics]. Novosibirsk, Nauka Publ., 2012. 263 pp (in Russian).
4. Adam T., Waickman A.T., Powell J.D. mTOR, metabolism, and the regulation of T-cell differentiation and function. *Immunol. Rev.*, 2012, vol. 249, no. 1, pp. 43–58.
5. Zeng H., Chi H. mTOR and lymphocyte metabolism. *Curr. Opin. Immunol.*, 2013, vol. 25, no. 3, pp. 347–355.
6. Kapustina T.A., Savchenko A.A., Parilova O.V., Kolenchukova O.A., Markina A.N., Belova E.V. Features immunity in patients with pathology of the upper respiratory tract of chlamydial etiology. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii – Journal of Epidemiology and Microbiology, Immunobiology*, 2008, no. 3, pp. 94–95 (in Russian).
7. Sista F., Schietroma M., Santis G.D., Mattei A., Cecilia E.M., Piccione F., Leardi S., Carlei F., Amicucci G. Systemic inflammation and immune response after laparotomy vs laparoscopy in patients with acute cholecystitis, complicated by peritonitis. *World J. Gastrointest. Surg.*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. 73–82.
8. *Biokhimiya* [Biochemistry]. Ed. E.S. Severin. Moscow, GAOTAR-Media Publ., 2004. 784 pp (in Russian).
9. Jiang P., Du W., Mancuso A., Wellen K.E., Yang X. Reciprocal regulation of p53 and malic enzymes modulates metabolism and senescence. *Nature*, 2013, vol. 493, no. 7434, pp. 689–693.
10. Jiang P., Du W., Yang X. A critical role of glucose-6-phosphate dehydrogenase in TAp73-mediated cell proliferation. *Cell Cycle*, 2013, vol. 12, no. 24, pp. 3720–3726.
11. Le Gall J.-R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 1993, vol. 270, pp. 2957–2963.
12. Savel'ev V.S., Filimonov M.I., Gelfand B.R. Programmable peritoneal lavage in the treatment of widespread peritonitis. *Annaly khirurgii – Annals of Surgery*, 1996, no. 3, pp. 25–29 (in Russian).
13. Linder M.M., Wacha H., Feldmann U., Wesch G., Streifensand R.A., Gundlach E. Der Mannheimer Peritonitis-Index. Ein Instrument zur intraoperativen Prognose der Peritonitis. *Chirurg*, 1987, vol. 58, pp. 84–91.
14. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.*, 1996, vol. 22, no. 7, pp. 707–710.
15. Bone R.S., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. American college of Chest Physicians. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guide lines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, 1992, vol. 20, no. 6, pp. 864–874.
16. Savchenko A.A., Suncova L.N. Highly sensitive detection of dehydrogenase activity in peripheral blood lymphocytes by the bioluminescent method. *Lab. delo*, 1989, no. 11, pp. 23–25 (in Russian).
17. Gorban' A.N. *Obuchenie neyronnykh setey* [Training Neural Networks]. St. Petersburg: ParaGraf Publ., 1990, 160 pp (in Russian).
18. de la Roche M., Tessier S.N., Storey K.B. Structural and functional properties of glycerol-3-phosphate dehydrogenase from a mammalian hibernator. *Protein J.*, 2012, vol. 31, no. 2, pp. 109–119.
19. Ham M., Lee J.W., Choi A.H., Jang H., Choi G., Park J., Kozuka C., Sears D.D., Masuzaki H., Kim J.B. Macrophage glucose-6-phosphate dehydrogenase stimulates proinflammatory responses with oxidative stress. *Mol. Cell. Biol.*, 2013, vol. 33, no. 12, pp. 2425–2435.
20. Gavriljuk L.A., Korchmaru I.F., Robu M.V. Activity of glutathione-dependent enzymes and glucose-6-phosphate dehydrogenase in the blood of patients with Hodgkin's disease. *Gematologija i transfuziologija – Hematology and Blood Transfusion*, 2009, vol. 54, no. 2, pp. 11–13 (in Russian).
21. Gavriljuk L.A., Korchmaru I.F., Robu M.V., Lysyj L.T. Glutathione-dependent enzymes and glucose-6-phosphate dehydrogenase in the blood of patients with lymphosarcoma (Non-Hodgkin's lymphoma). *Biomeditsinskaya khimiya – Biochemistry*, 2011, vol. 57, no. 2, pp. 225–231 (in Russian).
22. Kim S., Kim S.Y., Ku H.J., Jeon Y.H., Lee H.W., Lee J., Kwon T.K., Park K.M., Park J.W. Suppression of tumorigenesis in mitochondrial NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase knock-out mice. *Biochim. Biophys. Acta*, 2014, vol. 1842, no. 2, pp. 135–143.
23. Lee J.H., Park J.W. Attenuated mitochondrial NADP+-dependent isocitrate dehydrogenase activity induces apoptosis and hypertrophy of H9c2 cardiomyocytes. *Biochimie*, 2014, vol. 99, pp. 110–118.
24. Savchenko A.A., Zditovetsky D.Ye., Vinnik Yu.S., Borisov A.G., Luzan N.A. Sposob prognozirovaniya iskhoda rasprostranennogo gnoynogo peritonita [The method of predicting the outcome of widespread purulent peritonitis]. *Patent no. 2498300 Russia, MPK G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/68 (2006.01)*, Published 10.11.2013, Bull. no. 31, 8 p. (in Russian).

Savchenko Andrei A. (✉), Institute of Medical Problems of the North, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Zditovetsky Dmitry E., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Luzan Natal'ya A., Institute of Medical Problems of the North, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation.

✉ Savchenko Andrei A., Ph. +7-9059713715; e-mail: aasavchenko@yandex.ru