

# ON THE DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC PECULIARITIES OF PSYCHOTIC AND NONPSYCHOTIC FORMS OF ALCOHOLIC PSYCHOORGANIC SYNDROME

The problems of the early diagnosis of alcoholic psychoses and nonpsychotic manifestations of chronic alcoholism are discussed. A number of differential diagnostic criteria are worked out, which allow to determine the adequate therapeutic tactics.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Портнов А. А., Пятницкая И. Н. Клиника алкоголизма. Л., 1973.
2. Пятницкая И. Н., Карлов В. А., Элкони Б. Л. Терапевтические и неврологические проявления алкоголизма. М., 1977, с. 82.
3. Голодец Р. Г., Авербах Я. К., Максимова Э. Л. В сб.: Патогенез, клиника и лечение алкоголизма. М., 1976, с. 92.
4. Голодец А. Г., Авербах Я. К., Сухотина Н. К. В сб.: IV Всероссийский съезд невропатологов и психиатров, 2. М., 1980, с. 67.
5. Крепелин Э. Учебник психиатрии для врачей и студентов (перевод с немецкого), т. 2. М., 1912.
6. Анучин В. В., Дудко Т. Н. В сб.: Патогенез, клиника и лечение алкоголизма. М., 1976, с. 72.
7. Борисов В. П. В сб.: Проблемы алкоголизма, в. 2, М., 1971, с. 105.
8. Штерева Л. В., Неженцев В. М. Клиника и лечение алкоголизма. Л., 1976.
9. Банищев В. М., Короленко У. П. Алкогольные психозы. М., 1968.

УДК 616.155.392—0 36.11+616.155.392.8—036.12

Э. А. ГУЛЯН, А. В. АРУТЮНЯН, Э. Н. ОСИПОВА, Л. Ф. БИЛЯН

## АКТИВНОСТЬ АМФ-ДЕЗАМИНАЗЫ ЛЕЙКОЦИТОВ И ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ И ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

Приводятся данные об изменении активности АМФ-дезаминазы в лейкоцитах и эритроцитах при различных формах лейкозов. Показано, что активность АМФ-дезаминазы при хроническом миелолейкозе в лейкоцитах понижается, а в эритроцитах повышается. При лейкозах нарушается регуляция активности фермента как в лейкоцитах, так и в эритроцитах, что проявляется в понижении чувствительности к адениннуклеотидам и изменении ингибирующего эффекта ГТФ и фосфата.

В формировании противоопухолевого иммунитета важная роль принадлежит 5'-нуклеотидазе, аденозиндезаминазе и аденозинкиназе [15, 19], контролирующим уровень в тканях аденозина, обладающего выраженным цитостатическим действием. Имеются сведения о том, что 5'-нуклеотидазу и аденозиндезаминазу можно отнести к ферментам — маркерам лейкозных клеток, наряду с такими ферментами, как ДНК-нуклеотидилтрансфераза, кислая фосфатаза, эстераза, гексозаминидаза, пуриннуклеозидфосфорилаза [12]. Изменения в активности этих

ферментов, приводят к нарушениям функции Т- и В-лимфоцитов, ответственных за клеточный и гуморальный иммунитет [13, 16, 20].

В образовании аденозина в периферической крови наряду с 5'-нуклеотидазой определенное значение имеет АМФ-деаминаза, так как от активности этого фермента зависит содержание АМФ, являющегося субстратом 5'-нуклеотидазной реакции.

В настоящей работе приводятся данные об изменении АМФ-деаминазной активности и ее регуляции в лейкоцитах и эритроцитах человека при остром лейкозе (ОЛ) и хроническом миелолейкозе (ХМЛ).

Под нашим наблюдением находилось 18 больных ОЛ в возрасте от 16 до 65 лет (10 женщин, 8 мужчин) и 28 больных ХМЛ в возрасте от 25 до 70 лет (11 женщин, 17 мужчин). Проведено детальное клинкоморфологическое обследование больных. В качестве контрольной группы было обследовано 50 доноров.

Кровь для исследований брали из локтевой вены в количестве 7,5 мл. Венозную кровь (7,5 мл) брали с 2 мл 5% цитрата натрия и смешивали с 0,5 мл 2,5% поливинилового спирта. После отстаивания в течение 45—60 мин при 37°C плазму отсасывали и центрифугировали в течение 10—15 мин при 1500 об./мин. Эритроциты осадка лизировали водой (1,5 мл), добавляли 0,5 мл 0,6 М раствора KCl и 1 мл физиологического раствора и центрифугировали при 800 об./мин для удаления оболочек гемолизированных эритроцитов. Процедуру повторяли 2—3 раза. Чистоту полученных лейкоцитов проверяли макроскопически. Выделенные лейкоциты разрушали гомогенизированием и трехкратным замораживанием и оттаиванием. Полученную суспензию использовали как источник фермента.

Для получения гемолизатов эритроцитов центрифугировали цитратную кровь (на 10 мл крови 1 мл 5% цитрата натрия), плазму отсасывали, а осадок (эритроциты) суспендировали в равном объеме физиологического раствора. После центрифугирования надосадочную жидкость сливали, а осадок эритроцитов вновь промывали тем же раствором. Эту процедуру повторяли 2—3 раза. Осадок, полученный после последнего центрифугирования, суспендировали в равном объеме бидистиллированной воды и оставляли на 24 часа в холодильнике для полного гемолиза эритроцитов.

Реакционная смесь в объеме 1,5 мл содержала 0,4 или 0,8 мл суспензии лейкоцитов (1,2—1,7 или 2,4—3,4 мг белка) или 0,2 мл гемолизата эритроцитов (10,5 мг белка), 7,5 мкмоль АМФ или аденозина и в зависимости от условий опыта 3 мкмоль АТФ, АДФ, ГТФ, неорганического фосфата, по 100 мкмоль хлористых солей калия, натрия, лития, тетраметиламмония хлорида, сернокислого лития, 50 мкмоль Трис-HCl буфера, pH 7,0.

АМФ- и аденозиндеаминазную активность определяли по приросту аммиака при 30-минутной инкубации ( $t$  37°C). Аммиак определяли микродиффузионным способом [6], содержание белка—по Lowry и сотр. [18]. Аденозин- и АМФ-деаминазную активность выражали в мкг аммиака на мг белка.

Как известно, различные заболевания крови, особенно лейкозы, сопровождаются глубокими отклонениями нормального гемопоэза. При этом нарушается метаболизм всех форменных элементов крови, в том числе и эритроцитов. В связи с этим нами проведено исследование АМФ-деаминазной активности и ее регуляции как в лейкоцитах, так и в эритроцитах больных ОЛ и ХМЛ.

При исследовании аденозиндеаминазной активности гемолизатов эритроцитов оказалось, что как при ОЛ, так и особенно при ХМЛ активность аденозиндеаминазы в гемолизатах эритроцитов значительно снижалась, составляя  $2,5 \pm 0,6$  и  $1,9 \pm 0,3$  мкг аммиака/мг белка соответственно (в норме активность фермента равна  $3,96 \pm 0,7$ ). Наблюдаемое нами снижение активности фермента можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма, направленную на повышение содержания аденозина, оказывающего ингибирующее влияние на пролиферацию клеток [5, 23].

Противоопухолевое действие аденозина лежит в основе применения в клинике его аналогов, которые не способны метаболизироваться в организме, в частности 2-дезоксиаденозина, а также таких ингибиторов аденозиндеаминазы, как 2-дезоксикоформидин [19].

Нам не удалось выявить существенных изменений аденозиндеаминазной активности лейкоцитов при обеих изучаемых нами формах лейкозов (в норме— $6,37 \pm 0,28$ , при ОЛ— $6,4 \pm 0,8$ , при ХМЛ— $8,7 \pm 0,5$  мкг аммиака/мг белка). В этой связи следует указать, что, по литературным данным, изменение активности аденозиндеаминазы в лимфоцитах при различных формах лейкозов носит противоречивый характер. По данным некоторых авторов, она повышена при лимфобластической лейкемии, что сопровождается снижением содержания аденозина в пролиферирующих лимфоцитах [21], не меняется или понижается при ХМЛ [10, 17],  $\beta$ -клеточном варианте лимфолейкоза [29], понижается при возникновении метастазов [9].

Как уже отмечалось, уровень содержания аденозина зависит не только от активности ферментов, катализирующих процесс его образования и распада, но тесно связан с АМФ-деаминазой, которая широко представлена не только во всех тканях, но и в форменных элементах крови животных и человека [1, 11].

Наши исследования показали, что АМФ-деаминазная активность лейкоцитов здоровых людей значительно выше аденозиндеаминазной и составляет 30,5 мкг аммиака/мг белка (табл. 1).

Следует отметить, что выделение лейкоцитов мы проводили в среде, содержащей ионы калия ( $3,0-3,5$  мкмоль/пробу), так как при промывании лейкоцитов водой до полного удаления ионов калия или при выделении их в бескальциевой среде (на гепарине, желатине, бидистиллированной воде и т. д.) активность АМФ-деаминазы резко падала или вовсе не проявлялась [3].

Из приведенных в табл. 1 данных следует, что у больных ХМЛ в стадии обострения АМФ-деаминазная активность лейкоцитов снижается почти в 2,5 раза по сравнению с нормой, в то время как при ОЛ это различие составляет всего 16%. Столь значительное снижение АМФ-

дезаминазной активности при ХМЛ создает предпосылки для увеличения содержания в лейкоцитах АМФ, что может повлечь за собой повышение образования аденозина под влиянием 5'-нуклеотидазы.

Известно, что АМФ-дезаминаза лейкоцитов, как и других форменных элементов крови (эритроциты, тромбоциты), в отличие от аденозин-дезаминазы является аллостерическим ферментом, подверженным регуляции со стороны многих низкомолекулярных соединений, прежде всего аденин- и гуаниннуклеотидов, одновалентных катионов, неорганического фосфата [4].

Наши исследования показали, что при ХМЛ, как и при ОЛ, нарушается регуляция АМФ-дезаминазной активности лейкоцитов указанными эффекторами. Оказалось, что хотя процент активирования адениннуклеотидами (АТФ, АДФ) при ХМЛ не изменяется, порог их действия снижается. Так, на фоне наблюдаемого при этом заболевании ингибирования активности фермента активирующий эффект адениннуклеотидов не достигает характерного для нормы максимума.

При ОЛ наблюдается понижение чувствительности фермента к адениннуклеотидам, что проявляется в отчетливом уменьшении их стимулирующего влияния на активность фермента. При обеих исследуемых формах лейкоза в лейкоцитах наблюдается тенденция к проявлению активирующего действия одновалентных катионов. Этому можно придать некоторое значение в связи с тем, что в среде выделения лейкоцитов, как уже отмечалось, присутствует  $3,0 \text{ мМ } K^+$ , чем обусловлено отсутствие активирующего влияния солей одновалентных катионов в норме. Тем не менее оказалось, что при патологии АМФ-дезаминаза лейкоцитов способна реагировать на дополнительное внесение в среду одновалентных катионов.

Характерным примером изменения регуляции активности АМФ-дезаминазы при лейкозах является ингибирование ее под влиянием ГТФ при ХМЛ и ГТФ и фосфатом при ОЛ. Следует отметить, что ГТФ и фосфат относятся к числу наиболее эффективных ингибиторов АМФ-дезаминазы из различных источников, в том числе и эритроцитов [1].

Следующая серия экспериментов, результаты которой представлены в табл. 2, посвящена исследованию АМФ-дезаминазной активности эритроцитов при ХМЛ и ОЛ. Полученные данные указывают на то, что активность АМФ-дезаминазы в гемолизатах эритроцитов больных ХМЛ почти вдвое выше, чем у здоровых людей и больных ОЛ. Наряду с этим при обеих формах лейкозов значительно ослабевает активирующее действие адениннуклеотидов, возрастает ингибирующий эффект ГТФ и, напротив, резко подавляется ингибирующий эффект фосфата на активность фермента. Опыты с  $LiSO_4$  показали, что активирующее влияние катионов на АМФ-дезаминазу лейкоцитов не изменяется у больных лейкозом. Что касается хлористых солей одновалентных катионов, оценить их действие на активность фермента трудно в связи с тем, что ионы хлора являются эффективным ингибитором АМФ-дезаминазы эритроцитов [2].

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при развитии как ОЛ, так и ХМЛ происходят существенные изменения в уровне

Таблица 1

АМФ-дезаминная активность (в мкг аммиака/мг белка) лейкоцитов доноров и больных ХМЛ и ОЛ

| Регуляторы<br>Группа | АМФ                  | АТФ              | АДФ              | KCl              | NaCl             | LiCl             | Li <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | TMA-Cl           | ГТФ           | Фн        |
|----------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------------------------------|------------------|---------------|-----------|
| Доноры, n=32         | 30, 5±1,0            | 43,4±1,5         | 51, 9±2,8        | 28,1±0,9         | 30, 0±0,9        | 29,4±0,5         | 31,2±0,35                       | 26,6±0,7         | 29,3±0,8      | 30,1±0,8  |
|                      |                      | P<0,001          | P<0,001          | P=0,5            | P>0,5            | P=0,5            | P=0,5                           | P<0,025<br>>0,01 | P<0,4<br>>0,2 | P=0,5     |
| ХМЛ, n=28            | 12,95±0,32           | 17,3±0,81        | 19,46±0,91       | 17,4±0,74        | 17,0±0,79        | 16,8±0,77        | 14,6±0,86                       | 15,8±0,76        | 9,3±0,99      | 13,9±0,51 |
|                      |                      | P>0,5            | P<0,25<br>P>0,01 | P>0,5            | P>0,5            | P>0,5            | P=0,5                           | P>0,5            | P<0,001       | P=0,5     |
| ОЛ, n=18             | P<0,001<br>25, 6±0,9 | 31,3±1,9         | 39, 2±1,4        | 29,0±1,2         | 28,1±0,9         | 29,5±1,2         | 26,2±0,6                        | 26,1±0,6         | 14,3±0,6      | 21, 1±1,1 |
|                      |                      | P<0,025<br>>0,01 | P<0,001          | P<0,05<br>>0,025 | P<0,05<br>>0,025 | P<0,05<br>>0,025 | P>0,5                           | P>0,5            | P<0,001       | P=0,01    |

Примечание. В табл. 1 даны средние показатели ( $M \pm m$ ). n—число больных ТМА-Cl—тетраметиламмония хлорид, Фн—фосфат.

Таблица 2

АМФ-дезаминная активность (в мкг аммиака/мг белка) гемолизатов эритроцитов доноров и больных ХМЛ и ОЛ

| Регуляторы<br>Группа | АМФ                  | АТФ                  | АДФ                  | KCl                  | NaCl                        | LiCl                          | Li <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | TMA-Cl                        | ГТФ                           | Фн                   |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Доноры, n=18         | 2,89±0,08            | 7, 8±0,35<br>P<0,001 | 8, 1±0,35<br>P<0,001 | 3, 7±0,19<br>P=0,001 | 3,19±0,4<br>P<0,05<br>>0,01 | 4,45±0,3<br>P<0,001           | 5,47±0,2<br>P<0,001             | 2,95±0,19<br>P>0,5            | 1,78±0,16<br>P<0,01<br>>0,001 | 0,56±0,04<br>P<0,001 |
| ХМЛ n=22             | 5,78±0,17<br>P<0,001 | 8, 1±0,19<br>P<0,001 | 7, 9±0,18<br>P<0,001 | 6,85±0,11<br>P<0,001 | 4, 6±0,1<br>P<0,001         | 4, 6±0,09<br>P<0,001          | 7, 2±0,13<br>P<0,001            | 4,97±0,08<br>P<0,001          | 1,43±0,07<br>P<0,001          | 2,29±0,09<br>P<0,001 |
| ОЛ, n=15             | 3, 0±0,16<br>P<0,001 | 5,19±0,16<br>P<0,001 | 6,37±0,19<br>P<0,001 | 5,19±0,08<br>P<0,001 | 3,12±0,07<br>P>0,5          | 3,84±0,08<br>P<0,01<br>>0,001 | 6, 2±0,14<br>P<0,001            | 3,66±0,08<br>P<0,01<br>>0,001 | 1, 4±0,04<br>P<0,001          | 1,62±0,07<br>P<0,001 |

и регуляции активности АМФ-деаминазы не только лейкоцитов, но и эритроцитов. Ранее было установлено, что при лейкемических заболеваниях весьма значительные сдвиги в пуриновом обмене наблюдаются не только в лейкоцитах, но и в других форменных клетках, в частности в тромбоцитах [14]. Например, в последнее время широкое развитие получили исследования, свидетельствующие о появлении в тромбоцитах при лейкозах различного происхождения активности аденазы, отсутствующей в норме, что можно использовать для ранней биохимической диагностики заболевания [7, 8].

Институт биохимии АН АрмССР, Институт гематологии и переливания крови МЗ АрмССР

Поступила 6/VIII 1986 г.

Է. Ա. ԳՈՒԼՅԱՆ, Ա. Վ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Է. Ն. ՕՍԻՊՈՎԱ, Լ. Ֆ. ԲԻԼՅԱՆ

ՍՈՒՐ ԼԵՅԿՈԶՈՎ ԵՎ ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ՄԻԵԼՈԼԵՅԿՈԶՈՎ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ ԱՐՅԱՆ  
ԷՐԻԹՐՈՑԻՏՆԵՐԻ ԵՎ ԼԵՅԿՈՑԻՏՆԵՐԻ ԱՄՖ-ԴԵԶԱՄԻՆԱԶԱՅԻՆ  
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ

Բերված են տվյալներ լեյկոզի տարբեր ձևերի դեպքում (խրոնիկական միելոլեյկոզ, սուր լեյկոզ) մարդու էրիթրոցիտներում և լեյկոցիտներում տեղի ունեցող ԱՄՖ-դեզամինազային ակտիվության փոփոխությունների վերաբերյալ: Ցույց է տրված, որ խրոնիկական միելոլեյկոզի ժամանակ ԱՄՖ-դեզամինազային ակտիվությունը լեյկոցիտներում նվազում է 2—3 անգամ, իսկ էրիթրոցիտներում՝ 2 անգամ բարձրանում է:

Լեյկոզների ժամանակ ֆերմենտի ակտիվության կարգավորումը խախտվում է ինչպես լեյկոցիտներում, այնպես էլ էրիթրոցիտներում: Նվազում է ֆերմենտի ղգայնությունը ադենիննուկլեոտիդների նկատմամբ և փոխվում է ԴՏՖ-ի և ֆոսֆատի արգելակող էֆեկտը:

E. A. GULYAN, A. V. HAROUTYUNIAN, E. N. OSIPOVA, L. F. BILYAN  
AMP-DEAMINASE ACTIVITY OF HUMAN LEUKOCYTES  
AND ERYTHROCYTES AT ACUTE LEUKEMIA AND CHRONICAL  
MYELOLEUKEMIA

The data presented have shown the changes in the activity of AMP deaminase of leukocytes and erythrocytes at different forms of leukemia (acute leukemia-AL and chronical mieloleukemia-CML).

It is shown that activity of blood AMP-deaminase of CML patients significantly changes: decreases 2—3 fold in leukocytes and increases 2 fold in erythrocytes. It's observed also the disturbance in regulatory properties of enzyme which results in low susceptibility to adenine nucleotides and changes in inhibitory action of GTP and phosphate.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Арутюнян А. В., Гулян Э. А., Назаретян Э. Е. Ж. exper. и клин. мед. АН Арм ССР, (статья депонирована в ВНИИМИ), 1984, 3, с. 308.
2. Арутюнян А. В., Назаретян Э. Е., Гулян Э. А. Ж. exper. и клин. мед. АН Арм ССР, 1981, 2, с. 213.

3. Гулян Э. А., Назаретян Э. Е., Осипова Э. Н., Арутюнян А. В. Ж. экспер. и клин. мед. АН Арм. ССР, 1982, 5, с. 439.
4. Гулян Э. А., Арутюнян А. В. Укр. биохим. журн., 1986, 2, с. 45.
5. Дмитренко Н. П. Укр. биохим. журн., 1981, 1, с. 114.
6. Силакова А. И., Труш Г. П., Являкова А. А. Вopr. мед. химии, 1962, 3, с. 538.
7. Соковнина Я. М. Вопросы мед. химии, 1982, 20, с. 9.
8. Соковнина Я. М., Пестина и др. Вopr. мед. химии, 1985, 31, с. 27.
9. Уманский В. Ю., Шмалько Ю. П. Укр. биохим. ж., 1986, 58, с. 45.
10. Филиновская Л. И., Самусевич И. Г., Вартамян Н. Л. Тезисы докл. II Всесоюз. съезда гематологов и трансфузиологов. Львов, 1985, с. 208.
11. Askari A., Franklin J. L. Biochim. et biophys. acta, 1965, 110, 162.
12. Drexler H. J., Gaedicke G., Minowada J. J. Clin. Pathol., 1985, 38, 117.
13. Daddona P. E., Kelley W. N. Mol. and Cell. Biochem., 1980, 29, 91.
14. Holmsen H., Rosenberg M. S. Biochem. biophys. Acta, 1968, 157, 266.
15. Grinevich Ju. A., Umansky V. Yu., Kamenets L. Ya., Nikolsky I. S. Neoplasma, 1984, 31, 21.
16. Giblett E. Lymphocyte Progr. Clin. Biol. Res., 1981, 58, 123.
17. Koya M., Kahon T., Sawada H. et al. Blood 1981, 58, 107.
18. Lowry O. H., Rosebrough N. G., Farr A. L. and Randell R. T. J. Biol. Chem., 1951, 193, 265.
19. Ogawa K., Tominaga K., Taokai. et al. GANN, 1978, 69, 471.
20. Raivio K. O. J. Pediat., 1980, 135, 13.
21. Smith J. F., Harrap K. R. Br. J. Cancer, 1975, 31, 544.
22. Sullivan J. I., Osborne W. K. A. Wedgwood R. J. Brit. J. Haematol., 1977, 37, 157.
23. Van der Weyden M. B., Kelley W. N. Br. J. Haematol., 1976, 34, 154.

УДК 613.2—099(479.25)

Н. М. АРУТЮНЯН, С. Т. МНАЦАКАНОВ, А. П. БАТУРО

## СЕРОТИПИРОВАНИЕ КЛЕБСИЕЛЛ, ВЫДЕЛЕННЫХ В АРМЯНСКОЙ ССР

Впервые в республике проведено серотипирование клебсиеллезных штаммов, выделенных из различных источников—от больных и здоровых детей, различных пищевых продуктов. Показано, что штаммы, выделенные от больных, несколько отличаются по серотипам от штаммов, выделенных от здоровых детей. Установлено также, что пищевые продукты могут служить факторами передачи клебсиеллезной инфекции.

В последние годы возросла роль условно патогенных энтеробактерий в инфекционной патологии. Одним из таких представителей семейства Enterobacteriaceae является *Klebsiella pneumoniae*. Если ранее клебсиеллы рассматривались как возбудители заболеваний дыхательных путей, в настоящее время их выделение описано при заболеваниях урогенитального тракта, гнойно-септических осложнениях, острых желудочно-кишечных заболеваниях (4).

Большое значение в диагностике клебсиеллезной инфекции имеет серотипирование клебсиелл, которое считается наиболее ценным при выяснении эпидемиологической ситуации [4]. В настоящее время известно 82 различных серовара клебсиелл. Показано, что при инфекционной патологии различной локализации выделяются различные серовары без строгой специфичности [1, 3, 5].