

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616.155.392:616.71-007.234

Осиков М.В.<sup>1,2</sup>, Коробкин Е.А.<sup>1,2</sup>, Димов Г.П.<sup>1</sup>

## Продукты пероксидации липидов в костной ткани как маркеры остеопении у больных с хроническим лимфолейкозом

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» 454048, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 70

Для хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) характерна с частотой до 67% потеря минеральной плотности костной ткани (МПК), остеопения и остеопороз. Патогенез поражений костей при ХЛЛ не ясен, может быть связан с окислительным стрессом. Цель работы — исследовать взаимосвязи между содержанием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в костной ткани и показателями остеопении у больных с ХЛЛ.

Исследование проведено на 40 пациентах мужского пола с ХЛЛ в возрасте 50-70 лет. При остеоденситометрии оценивали МПК, T-показатель, Z-показатель в поясничном отделе позвоночника (ПОП), шейке проксимального отдела бедренной кости (ШПОБК), проксимальном отделе бедренной кости (ПОБК). В группе 1 (n=30) больные ХЛЛ не имели отклонений МПК, в группе 2 (n=10) были признаки остеопении (T-показатель от -1,0 SD до -2,5 SD). В сыворотке определяли концентрацию общего витамина D, общего и ионизированного кальция, фосфора, тестостерона. В гомогенате костной ткани определяли содержание изопропанол- и гептан- растворимых продуктов ПОЛ. Статистическая обработка проводилась с использованием «IBM SPSS Statistics v. 23». Установлено, что у больных с ХЛЛ в 25% случаев обнаруживаются признаки остеопении в ПОБК на основании показателей остеоденситометрии. Наличие остеопении у больных с ХЛЛ сопровождается гипофосфатемией, снижением концентрации в сыворотке общего витамина D и тестостерона ниже референсных значений, нормальной концентрацией общего и ионизированного кальция. У больных с ХЛЛ и признаками остеопении в костной ткани накапливаются в гептановой фазе липидного экстракта вторичные и конечные продукты, в изопропанольной фазе — конечные продукты окислительной модификации липидов. Признаки остеопении у больных с ХЛЛ нарастают по мере снижения концентрации в сыворотке фосфора, общего витамина D, тестостерона и увеличения содержания в костной ткани вторичных и конечных продуктов окислительной деструкции липидов в гептановой и изопропанольной фазе липидного экстракта.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз; костная ткань; остеопения; окислительный стресс; перекисное окисление липидов

**Для цитирования:** Осиков М.В., Коробкин Е.А., Димов Г.П. Продукты пероксидации липидов в костной ткани как маркеры остеопении у больных с хроническим лимфолейкозом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(1): 48-54.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.01.48-54

**Участие авторов:** разработка идеи, концепции и дизайна работы, критическая редакция текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи – Осиков М.В.; проведение экспериментальной части работы, статистическая обработка данных, интерпретация полученных данных, заготовка статьи, редактирование – Коробкин Е.А.; анализ полученных данных, редактирование – Димов Г.П. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

**Для корреспонденции:** Осиков Михаил Владимирович, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.01.2024

Принята к печати 25.01.2024

Опубликована 28.03.2024

Osikov M.V.<sup>1,2</sup>, Korobkin E.A.<sup>1,2</sup>, Dimov G.P.<sup>1</sup>

## Products of lipid peroxidation in bone tissue as markers of osteopenia in patients with chronic lymphocytic leukemia

<sup>1</sup>South State Medical University,  
64 Vorovsky str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation;  
<sup>2</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital,  
70 Vorovsky St., Chelyabinsk, 454048, Russian Federation

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is characterized by loss of bone mineral density (BMD), osteopenia and osteoporosis with a frequency of up to 67%. The pathogenesis of bone lesions in CLL is unclear and may be related to oxidative stress. The purpose of the work is to investigate the relationship between the content of lipid peroxidation products (LPO) in bone tissue and indicators of osteopenia in patients with CLL.

The study was conducted on 40 male patients with CLL aged 50-70 years. Osteodensitometry assessed BMD, T-score, Z-score in the lumbar spine (LS), proximal femoral neck (PFC), and proximal femoral bone (PHB). In group 1 (n=30), patients with CLL had no BMD abnormalities; in group 2 (n=10) there were signs of osteopenia (T-score from – 1.0 SD to – 2.5 SD). The concentration of total vitamin D, total and ionized calcium, phosphorus, and testosterone was determined in the serum. The content of isopropanol- and heptane-soluble lipid peroxidation products was determined in the bone tissue homogenate. Statistical processing was carried out using IBM SPSS Statistics v. 23<sup>®</sup>. It has been established that in patients with CLL, in 25% of cases, signs of osteopenia are detected in the PHB based on osteodensitometry indicators. The presence of osteopenia in patients with CLL is accompanied by hypophosphatemia, a decrease in serum concentrations of total vitamin D and testosterone below reference values, and normal concentrations of total and ionized calcium. In patients with CLL and signs of osteopenia, secondary and end products accumulate in the bone tissue in the heptane phase of the lipid extract, and end products of oxidative modification of lipids accumulate in the isopropanol phase. Signs of osteopenia in patients with CLL increase as the serum concentration of phosphorus, total vitamin D, testosterone decreases and the content in bone tissue of secondary and final products of oxidative destruction of lipids in the heptane and isopropanol phase of the lipid extract increases.

**Keywords:** chronic lymphocytic leukemia; bone tissue; osteopenia; oxidative stress; lipid peroxidation

**For citation:** Osikov M.V., Korobkin E.A., Dimov G.P. Products of lipid peroxidation in bone tissue as markers of osteopenia in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(1): 48-54. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.01.48-54

**Author's contribution:** development of the idea, concept and design of the work, critical editing of the text of the article, approval of the final version of the article – Osikov M.V.; carrying out the experimental part of the work, statistical data processing, interpretation of the data obtained, preparation of the article, editing – Korobkin E.A.; analysis of the obtained data, editing – Dimov G.P. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

**For correspondence:** *Mikhail V. Osikov*, doctor of Medical Sciences, professor, head of the department of pathophysiology South Ural State Medical University, e-mail: prof.osikov@yandex.ru

**Information about the authors:**

Osikov M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6487-9083>

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 22.01.2024

Accepted 25.01.2024

Published 28.03.2024

### Введение

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) — это опухоль из малых В-лимфоцитов со значительным лимфоцитозом и как правило индолентным течением [1]. Заболеваемость ХЛЛ в европейских странах составляет около 5 случаев на 100 тыс. человек в год и увеличивается с возрастом пациентов; в РФ заболеваемость ХЛЛ достаточно стабильна и составляет около 3 случаев на 100 тыс. Этиология ХЛЛ остается недостаточно

изученной с определенной ролью многочисленных генетических и экологических факторов [2]. В патогенезе ХЛЛ может иметь значение окислительный стресс как один из механизмов, вызывающих активацию различных внутриклеточных сигнальных путей выживания опухолевых клеток [3]. В частности, мутация гена, кодирующего p53, нарушает синтез глутатионпероксидазы и альдегиддегидрогеназы-4, активность сестринов,

глутаминазы-2 и TIGAR, повышает устойчивость опухолевых клеток к продуктам перекисного окисления липидов (ПОЛ) путем подавления SLC7A11 — компонента антипортера цистеин/глутамат, ингибирования поглощения цистеина и синтеза глутатиона, повышая антиоксидантную защиту за счет активации NRF2 [4]. В-клетки при ХЛЛ производят аномально большое количество активных форм кислорода (АФК), стимулируя антиоксидантную активность, что инициирует свободно-радикальное повреждение гемопоэтических клеток в костном мозге, а также клеток микроокружения и костной ткани. ХЛЛ характеризуется развитием ряда осложнений, включая остеодеструктивный синдром, потерю костной массы, остеопению и остеопороз. Риск снижения костной массы у пациентов ХЛЛ составляет 67% для всех возрастных групп, а выявляемость — только 10-15% [5]. В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании патогенеза снижения минеральной плотности костной ткани (МПК), риска переломов и важности определения МПК и T-показателя при остеоденситометрии [6]. Большинство исследователей полагают, что патогенез поражений костей при ХЛЛ не ясен, является частью сложного комплекса событий, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования механизмов развития остеопороза при ХЛЛ для разработки эффективных методов лечения.

**Цель работы** — исследовать взаимосвязь содержания продуктов перекисного окисления липидов в костной ткани и показателей остеопении у больных с ХЛЛ.

### Методика

Исследование проведено на базе ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России и ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» в соответствии с этическими принципами, с «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 10.04.2023).

Под наблюдением находились 40 пациентов мужского пола с ХЛЛ в возрасте 50-70 лет, в том числе по классификации Vinet 12 пациентов (30%) со стадией А, 22 пациента (55%) со стадией В, 6 пациентов (15%) со стадией С [1]. Диагноз верифицировали с помощью иммунофенотипирования опухолевого клона лимфоцитов на проточном цитофлуориметре «BD FACSCanto II» («BD Biosciences», США) и экспрессии CD5<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD23<sup>+</sup>, легких

цепей иммуноглобулинов каппа или лямбда. Средняя продолжительность болезни составила 12 месяцев. Остеоденситометрия проведена на денситометре «DEXXUM 3» («OsteoSys Co», Южная Корея) с оценкой МПК, T-показателя, Z-показателя в поясничном отделе позвоночника (ПОП), шейке проксимального отдела бедренной кости (ШПОБК), проксимальном отделе бедренной кости (ПОБК). В зависимости от показателей остеоденситометрии пациентов разделили на две группы: группу 1 (n=30), которые не имели отклонений МПК (T- и Z-показатель > -1,0 SD) и группу 2 (n=10) с признаками остеопении (T- и Z-показатель от -1,0 SD до -2,5 SD). Возраст пациентов в группе 1 (61,0 [59,0; 65,0] лет) и в группе 2 (62,0 [57,0; 66,0] лет) был сопоставим (p>0,05). В сыворотке с помощью тест-систем «Beckman coulter» (США) и «Cloud-Clone Corp.» (Китай) на биохимическом анализаторе «AU-408» («Beckman coulter», США) определяли концентрацию общего витамина D, общего и ионизированного кальция, фосфора, тестостерона. В асептических условиях проведена трепанобиопсия гребня подвздошной кости, полученную костную ткань гомогенизировали 3 мин при температуре 4 °С в соотношении 1:10 с физиологическим раствором. В гомогенате костной ткани определяли содержание изопропанол- и гептан-растворимых продуктов ПОЛ на спектрофотометре «СФ-56» («ЛОМО-Спектр», Россия) [7]. Измеряли оптическую плотность продуктов ПОЛ соответствующего контроля при 220 нм (содержание продуктов с изолированными двойными связями), 232 нм, 278 нм, 400 нм. Результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.): E232/E220 — относительное содержание диеновых конъюгатов (ДК), E278/E220 — кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ) и E400/E220 — оснований Шиффа (ШО). Статистическая обработка проводилась с использованием «IBM SPSS Statistics v. 23» («SPSS: An IBM Company», США). Характеристика выборок представлена в формате Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — значения нижнего и верхнего квартилей соответственно. Для оценки распределения непрерывных переменных использован тест Шапиро—Уилка. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием критерия Манна—Уитни. Для проверки статистической значимости категориальных переменных использовали точный тест Фишера. Для выявления связи между показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена (r<sub>s</sub>). Отличия считали статистически значимыми при p ≤ 0,05.

## Результаты

Исследование костной ткани различной локализации позволило установить, что в группе больных с ХЛЛ и признаками остеопении последние характеризуются значимым снижением МПК, Т- и Z-показателей в проксимальном отделе бедренной кости, включая шейку бедренной кости, и отсутствием значимых изменений данных показателей в костной ткани позвонков поясничного отдела позвоночника (табл. 1). В соответствии с Национальными критериями, медиана МПК, Т-показателя в области шейки проксимального отдела бедренной кости соответствуют признакам остеопении [1].

На следующем этапе у больных с ХЛЛ проведена оценка факторов, влияющих на метаболизм костной ткани. Установлено, что в группе больных ХЛЛ, имеющих признаки остеопении, в сыворотке снижено содержание общего витамина D на 34% по медиане, содержание фосфора – на 32%, тестостерона – на 37% (табл. 2). При этом содержание в сыворотке общего и ионизированного кальция значимо не изменялось и было сопоставимо у больных с ХЛЛ независимо от наличия признаков остеопении.

Сравнительный анализ показателей метаболизма костной ткани у больных с ХЛЛ в зависимости от референсных значений выявил, что у больных с ХЛЛ без признаков остеопении содержание в сыворотке общего витамина D соответствует норме или недостаточности, а в группе с остеопенией концентрация общего витамина D соответствует значениям недостаточности или дефицита (табл. 3). Содержание в сыворотке фосфора в группе 1 у большинства больных с ХЛЛ в норме, только у 23% соответствует дефициту, в то же время в группе 2 дефицит наблюдался у 60%. Аналогичные реципрокные отношения зафиксированы в отношении уровня тестостерона в сыворотке: в группе 1 дефицит гормона отмечен у 10%, в группе 2 – у 60% больных с ХЛЛ. Зафиксированы значимые различия между группами 1 и 2 при распределении больных по содержанию в сыворотке общего витамина D относительно референсных значений.

Выраженность окислительного стресса в костной ткани у больных с ХЛЛ оценивали по содержанию продуктов окислительной деструкции липидов – ключевой мишени АФК (табл. 4). Установлено, что наличие остеопении у больных с ХЛЛ приводит в гептановой фазе липидного экстракта костной ткани к статистически

Таблица 1/Table 1

### Показатели остеоденситометрии у больных с ХЛЛ (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

### Indicators of osteodensitometry in patients with CLL (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Показатели	Группа 1	Группа 2	Значение p
МПК ПОП, г/см <sup>2</sup>	1,337 [1,213; 1,528]	1,241 [1,169; 1,346]	0,131
Т-пок. ПОП, SD	1,000 [-0,100; 2,600]	0,200 [-0,400; 1,000]	0,115
Z-пок. ПОП, SD	1,300 [0,400; 2,900]	0,600 [-0,100; 1,400]	0,130
МПК ШПОБК, г/см <sup>2</sup>	1,028 [0,995; 1,048]	0,908 [0,822; 0,930]	<b>0,001</b>
Т-пок. ШПОБК, SD	-0,300 [-0,600; -0,200]	-1,200 [-1,900; -1,100]	<b>0,001</b>
Z- пок. ШПОБК, SD	0,500 [0,300; 1,000]	-0,400 [-1,000; 0]	< <b>0,001</b>
МПК ПОБК, г/см <sup>2</sup>	1,081 [1,029; 1,143]	0,980 [0,872; 1,004]	< <b>0,001</b>
Т- пок. ПОБК, SD	-0,100 [-0,500; 0,400]	-0,800 [-1,700; -0,700]	< <b>0,001</b>
Z- пок. ПОБК, SD	0,500 [0,100; 1,100]	-0,200 [-1,100; -0,100]	<0,001

Таблица 2/Table 2

### Показатели метаболизма костной ткани при ХЛЛ (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

### Indicators of bone tissue metabolism in CLL (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Показатели	Группа 1	Группа 2	Значение p
Витамин D, нг/мл	28,00 [26,00; 37,00]	18,50 [15,00; 22,00]	< <b>0,001</b>
Кальций общ., ммоль/л	2,480 [2,390; 2,570]	2,530 [2,320; 2,610]	0,851
Кальций иониз., ммоль/л	1,170 [1,100; 1,210]	1,170 [1,160; 1,230]	0,802
Тестостерон, нг/мл	3,705 [3,330; 5,120]	2,335 [2,280; 2,670]	< <b>0,001</b>
Фосфор, ммоль/л	1,150 [0,950; 1,210]	0,780 [0,630; 0,920]	<0,001

значимому увеличению содержания кетодиенов и сопряженных триенов (на 5,5% по медиане по сравнению с группой 1) и оснований Шиффа (в 24 раза по медиане). В изопропанольной фазе липидного экстракта значимо увеличивается уровень оснований Шиффа (на 41% по медиане). Отметим, что нами у больных с ХЛЛ и признаками остеопении не обнаружено значимых изменений концентрации диеновых конъюгатов в гептановой и изопропанольной фазе, а также кетодиенов и сопряженных триенов в изопропанольной фазе липидного экстракта костной ткани.

Кальций и фосфор в составе гидроксиапатита являются основными элементами минерального каркаса костной ткани. При ХЛЛ снижение МПК в результате преобладания процессов остеодеструкции над остеосинтезом сопровождается резорбцией костной ткани и оттоком кальция во внеклеточную жидкость, гиперкальциемией, что может приводить к неоднозначным изменениям концентрации кальция в сыворотке: повышению, снижению или сохранению нормальных значений [8]. Нормальный уровень кальция в сыворот-

ке в условиях остеолита может свидетельствовать о сохранной функции почек в регуляции кальций-фосфорного гомеостаза. Полагаем, что гипофосфатемия при ХЛЛ помимо прочего является результатом перемещения внеклеточного фосфора в интенсивно пролиферирующие злокачественные лимфоидные клетки [9]. Дефицит общего витамина D при ХЛЛ отмечен другими исследователями, напрямую зависит от тяжести клинического течения, уровня лейкоцитов и лактатдегидрогеназы в крови и связан с интенсивностью остеолита, плохим прогнозом, более коротким временем лечения, худшей общей выживаемостью [10, 11]. Наряду с общим витамином D тестостерон также участвует в ремоделировании костной ткани, а его дефицит сопряжен со снижением МПК.

Окислительный стресс при ХЛЛ обусловлен избыточной генерацией АФК и нарушением эффективности антиокислительной защиты. Ключевыми источниками АФК выступают митохондрии с высоким уровнем окислительного фосфорилирования, что связано с дефицитом белка p53 и увеличением син-

Таблица 3/Table 3

**Сравнительная характеристика показателей метаболизма костной ткани у больных с ХЛЛ**

**Comparative characteristics of bone tissue metabolism parameters in patients with CLL**

Показатели	Группа 1	Группа 2	Значение p
Витамин D >30 нг/мл (норма)	12 (40%)	0 (0%)	<b>0,001</b>
Витамин D <30 нг/мл (недостаточность)	18 (60%)	7 (70%)	
Витамин D <20 нг/мл (дефицит)	0 (0%)	3 (30%)	
Тестостерон 2,47-6,73 нг/мл (норма)	20 (66,7%)	4 (40%)	0,159
Тестостерон <2,47 нг/мл (недостаточность)	10 (33,3%)	6 (60%)	
Фосфор 0,87-1,45 ммоль/л (норма)	23 (76,6%)	4 (40%)	0,052
Фосфор <0,87 нг/мл (недостаточность)	7 (23,3%)	6 (60%)	

**Примечание.** Использован точный критерий Фишера (двусторонняя значимость).

**Note.** Fisher's exact test was used (two-way significance).

Таблица 4/Table 4

**Показатели ПОЛ в костной ткани у больных с ХЛЛ (Ме [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])**

**Indicators of lipid peroxidation in bone tissue in patients with CLL (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])**

Показатели	Группа 1	Группа 2	Значение p
ДК (г), е.и.о.	0,609 [0,602; 0,617]	0,612 [0,608; 0,626]	0,118
КД и СТ (г), е.и.о.	0,073 [0,056; 0,077]	0,077 [0,076; 0,081]	<b>0,008</b>
ШО (г), е.и.о.	0,003 [0,001; 0,007]	0,076 [0,038; 0,078]	<b>&lt;0,001</b>
ДК (и), е.и.о.	0,504 [0,485; 0,526]	0,506 [0,489; 0,507]	0,754
КД и СТ (и), е.и.о.	0,104 [0,097; 0,121]	0,100 [0,095; 0,109]	0,150
ШО (и), е.и.о.	0,061 [0,047; 0,065]	0,086 [0,084; 0,094]	<b>&lt;0,001</b>

**Примечание.** Содержание продуктов ПОЛ в гептановой (г) и изопропанольной (и) фазе липидного экстракта костной ткани.

**Note.** Content of lipid peroxidation products in the heptane (g) and isopropanol (i) phase of the lipid extract of bone tissue.

теза гемоксигеназы-1 [12]. Имеет значение снижение активности каталазы [13]. Активация связанных с окислительным стрессом транскрипционных факторов влияет на экспрессию различных генов, в том числе кодирующих факторы роста, компоненты их сигнальных путей, про- и противовоспалительные цитокины, регуляторы клеточного цикла и др., которые поддерживают выживание и пролиферацию опухолевых В-клеток.

Как известно, Т-показатель представляет стандартизированное отклонение МПК по сравнению со средним значением для того возраста, в котором МПК в данном участке скелета достигает максимума, то есть сравнение с нормальной пиковой костной массой. Z-показатель представляет среднее значение МПК для данного возраста и пола, то есть данные больного сравниваются с возрастной нормой. Согласно рекомендациям ВОЗ, у мужчин старше 50 лет для выявления снижения МПК должен использоваться Т-показатель [14]. С учетом данного факта нами проведен корреляционный анализ между Т-показателем костной ткани исследуемой локализации и показателями метаболизма костной ткани в сыворотке, содержанием продуктов ПОЛ в костной ткани (табл. 5). Обнаружено, что в ПОП Т-показатель и МПК имеют слабую обратную связь с содержанием в костной ткани оснований Шиффа в гептановой фазе, МПК – слабую прямую связь с концентрацией тестостерона в сыворотке.

В ШПОБК выявлена по отношению к Т-показателю и МПК прямая слабая связь с концентрацией фосфора и тестостерона в сыворотке, прямая средней силы связь с концентрацией общего витамина D в сыво-

ротке, обратная слабая связь с содержанием в костной ткани кетодиенов и сопряженных триенов, оснований Шиффа в гептановой фазе, обратная средней силы связь с содержанием оснований Шиффа в изопропанольной фазе липидного экстракта. В ПОБК установлена между Т-показателем, МПК положительная слабая связь и концентрацией фосфора и общего витамина D в сыворотке, положительная средней силы связь с концентрацией тестостерона в сыворотке, отрицательная средней силы связь с содержанием в костной ткани кетодиенов и сопряженных триенов, оснований Шиффа в гептановой фазе, отрицательная средней силы связь с содержанием оснований Шиффа в изопропанольной фазе липидного экстракта.

Обнаруженные у больных с ХЛЛ взаимосвязи показателей окислительной модификации липидов и признаков остеопении могут быть обусловлены эффектами окислительного стресса на активность остеокластов и остеобластов с последующим снижением МПК и потерей костной ткани [15]. В частности, редокс-зависимый транскрипционный фактор NRF2 действует как отрицательный регулятор клеточной дифференцировки в остеобластах, ингибируя RUNX2-зависимую транскрипционную активность, инициируя остеорезорбцию остеокластами [16]. При окислительном стрессе повышение экспрессии FGF23 в костной ткани приводит к снижению ее минерализации из-за апоптоза остецитов и/или остеобластов, активации митоген активируемых протеинкиназ и NF-κB [17].

## Выводы

1. У больных с ХЛЛ в 25% случаев обнаруживаются признаки остеопении в проксимальном отделе бе-

Таблица 5/Table 5

**Корреляция между показателями денситометрии и показателями метаболизма, ПОЛ в костной ткани у больных с ХЛЛ и признаками остеопении**

**Correlation between densitometry indicators and metabolic indicators, lipid peroxidation in bone tissue in patients with CLL and signs of osteopenia**

Показатели	Т-пок. ПОП, SD	МПК ПОП, г/см <sup>2</sup>	Т-пок. ШПОБК, SD	МПК ШПОБК, г/см <sup>2</sup>	Т-пок. ПОБК, SD	МПК ПОБК, г/см <sup>2</sup>
Витамин D, нг/мл	$r_s=0,18$	$r_s=0,17$	$r_s=0,57$	$r_s=0,57$	$r_s=0,44$	$r_s=0,45$
Фосфор, ммоль/л	$r_s=0,11$	$r_s=0,12$	$r_s=0,42$	$r_s=0,41$	$r_s=0,37$	$r_s=0,36$
Тестостерон, нг/мл	$r_s=0,33$	$r_s=0,34$	$r_s=0,47$	$r_s=0,45$	$r_s=0,59$	$r_s=0,61$
ДК (г), е.и.о.	$r_s=-0,15$	$r_s=-0,15$	$r_s=-0,18$	$r_s=-0,16$	$r_s=-0,01$	$r_s=-0,02$
КД и СТ (г), е.и.о.	$r_s=0,03$	$r_s=0,04$	$r_s=-0,34$	$r_s=-0,34$	$r_s=-0,39$	$r_s=-0,39$
ШО (г), е.и.о.	$r_s=-0,33$	$r_s=-0,32$	$r_s=-0,33$	$r_s=-0,34$	$r_s=-0,41$	$r_s=-0,44$
ДК (и), е.и.о.	$r_s=-0,05$	$r_s=-0,03$	$r_s=0,28$	$r_s=0,29$	$r_s=0,23$	$r_s=0,22$
КД и СТ (и), е.и.о.	$r_s=-0,24$	$r_s=-0,25$	$r_s=0,24$	$r_s=0,24$	$r_s=0,28$	$r_s=0,28$
ШО (и), е.и.о.	$r_s=-0,24$	$r_s=-0,24$	$r_s=-0,51$	$r_s=-0,52$	$r_s=-0,61$	$r_s=-0,63$

дренной кости, о чем свидетельствуют данные остеоденситометрии.

2. Наличие остеопении у больных с ХЛЛ сопровождается гипофосфатемией, снижением концентрации в сыворотке общего витамина D, тестостерона ниже референсных значений, а концентрация общего и ионизированного кальция не изменена.

3. У больных с ХЛЛ и признаками остеопении в костной ткани накапливаются в гептановой фазе липидного экстракта вторичные и конечные продукты, в изопропанольной фазе – конечные продукты окислительной модификации липидов.

4. Признаки остеопении у больных с ХЛЛ нарастают по мере снижения концентрации в сыворотке общего витамина D и увеличения содержания в костной ткани вторичных и конечных продуктов окислительной деструкции липидов в гептановой и изопропанольной фазе липидного экстракта.

### Литература

(п.п. 2-6; 8-12; 14-17 см. References)

1. Никитин Е.А., Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю., Исебер Л., Капланов К.Д., Лопаткина Т.Н., и др. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. *Современная онкология*. 2020; 22(3): 24-44. doi: 10.26442/18151434.2020.3.200385
7. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. *Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма*. Челябинск: ЧелГПУ, 2000.
13. Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В., Дедов И.И., Дзеранова Л.К., Драпкина О.М., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Остеопороз и остеопатии*. 2021; 24(2): 4-47. doi.org/10.14341/osteol2930

### References

1. Nikitin E.A., Bialik T.E., Zaritsky A.Y., Iseber L., Kaplanov K.D., Lopatkina T.N., et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. Clinical recommendations. *Sovremennaya onkologiya*. 2020; 22 (3): 24-44. (In Russian). doi: 10.26442/18151434.2020.3.200385
2. Chennamadhavuni A., Lyengar V., Mukkamalla S.K.R., Shimanovsky A. Leukemia. 2023 Jan 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
3. D’Arena G., Seneca E., Migliaccio I., De Feo V., Giudice A., La Rocca F., et al. Oxidative stress in chronic lymphocytic leukemia:

- still a matter of debate. *Leuk Lymphoma*. 2019 Apr; 60(4): 867-75. doi: 10.1080/10428194.2018.1509317
4. Gall Trošelj K., Tomljanović M., Jaganjac M., Matijević Glavan T., Čipak Gašparović A., Milković L., et al. Oxidative Stress and Cancer Heterogeneity Orchestrate NRF2 Roles Relevant for Therapy Response. *Molecules*. 2022; 27(5): 1468. doi: 10.3390/molecules27051468
5. Danielle M. Brander, Kevin C. Oeffinger, Melissa A. Greiner, Michaela Ann Dinan. Prevalence, screening, treatment, and complications of osteoporosis and osteopenia in Medicare patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Journal of Clinical Oncology*. 38, no. 15\_suppl. May 25, 2020. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.e24050
6. Johnston C.B., Dagar M. Osteoporosis in Older Adults. *Med Clin North Am*. 2020; 104(5): 873-84. doi: 10.1016/j.mcna.2020.06.004
7. Volchegorskij I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Cejlikman V.E. *Experimental modeling and laboratory assessment of adaptive reactions of the body. [Eksperimental'noe modelirovanie i laboratornaya otsenka adaptivnykh reaktsiy organizma]*. Chelyabinsk: ChelGPU, 2000. (In Russian)
8. Walker M.D., Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA*. 2022; 328(16): 1624-36. doi: 10.1001/jama.2022.18331
9. Adhikari S., Mamlouk O., Rondon-Berrios H., Workeneh B.T. Hypophosphatemia in cancer patients. *Clin Kidney J*. 2021; 14(11): 2304-15. doi: 10.1093/ckj/sfab078
10. Graklanov V., Popov V. Vitamin D levels in patients with non-Hodgkin lymphoma/diffuse large B-cell lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma. *J Int Med Res*. 2020; 48(7): 300060520943421. doi: 10.1177/0300060520943421
11. Kubeczko M., Nowara E., Spychałowicz W., Wdowiak K., Bednarek A., Karwasiecka D., et al. Efficacy and safety of vitamin D supplementation in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016; 70(0): 534-41. doi: 10.5604/17322693.1202482
12. Sadeghi M., Fathi M., Gholizadeh Navashenaq J., Mohammadi H., Yousefi M., Hojjat-Farsangi M., et al. The prognostic and therapeutic potential of HO-1 in leukemia and MDS. *Cell Commun Signal*. 2023; 21(1): 57. doi: 10.1186/s12964-023-01074-8
13. Maiti G.P., Sinha S., Mahmud H., Boysen J., Mendez M.T., Vesely S.K., et al. SIRT3 overexpression and epigenetic silencing of catalase regulate ROS accumulation in CLL cells activating AXL signaling axis. *Blood Cancer J*. 2021; 11(5): 93. doi: 10.1038/s41408-021-00484-6
14. Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Biryukova E.V., Dedov I.I., Dzeranova L.K., Drapkina O.M., et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2021; 24(2): 4-47. (In Russian). doi.org/10.14341/osteol2930
15. Marcucci G., Domazetovic V., Nediani C., Ruzzolini J., Favre C., Brandi M.L. Oxidative Stress and Natural Antioxidants in Osteoporosis: Novel Preventive and Therapeutic Approaches. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12(2): 373. doi: 10.3390/antiox12020373
16. Gao Y., Patil S., Jia J. The Development of Molecular Biology of Osteoporosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(15): 8182. doi: 10.3390/ijms22158182
17. Vervloet M.G. Shedding Light on the Complex Regulation of FGF23. *Metabolites*. 2022; 12(5): 401. doi: 10.3390/metabo12050401

### Сведения об авторах:

**Осиков Михаил Владимирович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, руководитель отдела научной работы ГБУЗ ЧОКБ;

**Коробкин Егор Александрович**, ассистент каф. патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, врач-гематолог ГБУЗ ЧОКБ. e-mail: doktore77@yandex.ru;

**Димов Георгий Павлович**, канд. мед. наук, науч. сотр. НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; зав. отд. забора, заготовки и хранения гемопоэтических клеток и костного мозга клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.