

УДК 617.559-007.271:[577.1:612.75.015.3

Система перекисного окисления липидов и метаболизм соединительной ткани у больных с поясничным спинальным стенозом

Ф.С. Леонтьева, И.Ф. Федотова, И.В. Иванова, И.В. Корж

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

The purpose of the present work was to assess the state of the system of lipid peroxidation and connective tissue metabolism in patients with lumbar spinal stenosis (LSS). The study was performed on 317 patients with presence and absence of a neurological deficit against a background of LSS. More severe biochemical changes in the oxidation system were detected in patients with neurological disorders. An analysis of correlations between the accumulation of lipid peroxidation products in blood serum and the biochemical changes, which characterize the state of connective tissues, revealed that the extent of accumulation of diene conjugates and thiobarbituric acid products as markers of the state of the lipid peroxidation system in patients produced its effect on inflammatory and, as a result, destructive processes in the connective tissue in case of LSS and might contribute to the mechanism of manifestation of the clinical signs of the above disease.

Метою роботи було оцінювання стану системи перекисного окиснення ліпідів та метаболізму сполучної тканини у пацієнтів з поперековим спинальним стенозом (ПСС). Об'єктом дослідження стали 317 пацієнтів з неврологічним дефіцитом та без на фоні ПСС. Продемонстровано грубіші біохімічні зміни в оксидантній системі у хворих з неврологічними порушеннями. Аналіз кореляцій між накопиченням продуктів перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові і біохімічними змінами, які характеризують стан сполучної тканини, встановив, що ступінь накопичення дієнових кон'югат та продуктів тіобарбітурової кислоти як маркерів стану системи перекисного окиснення ліпідів пацієнтів впливає на запальні та, як наслідок, деструктивні процеси у сполучній тканині у разі ПСС і вносить, вірогідно, свій вклад у механізм маніфестації клінічної симптоматики захворювання.

Ключевые слова: поясничный спинальный стеноз, перекисное окисление липидов, соединительная ткань

Введение

Теория этиопатогенеза поясничного спинального стеноза (ПСС), согласно данным А.И. Продана, В.А. Радченко, Н.А. Коржа [11], включает наследственную склонность к дегенеративным заболеваниям соединительной ткани, нейроэндокринные нарушения у пациентов, имеющиеся сопутствующие заболевания. Это дает повод утверждать, что ПСС является мультифакториальным заболеванием. Оно может начинаться с изменений как в системе протеогликанов, так и в системе коллагена, гиперактивации ферментов, которые разрушают матрикс. Известно, что гликозаминогликаны (ГАГ) в значительной степени определяют плотностлас-

тичные свойства соединительной ткани [4, 5, 13, 14]. Поэтому синтез хондроцитами неполноценных ГАГ и, соответственно, агрегатов протеогликанов может послужить началом развития патологических изменений в соединительной ткани [2, 7, 12]. Вместе с тем, нарушение активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) является неоспоримым фактором деградации хряща и связующим звеном между воспалительными и дегенеративными изменениями в хряще, а перекись водорода подавляет синтез протеогликанов путем окислительного повреждения [6, 9].

Поскольку сосудистая стенка является соединительнотканной структурой, изучение маркеров

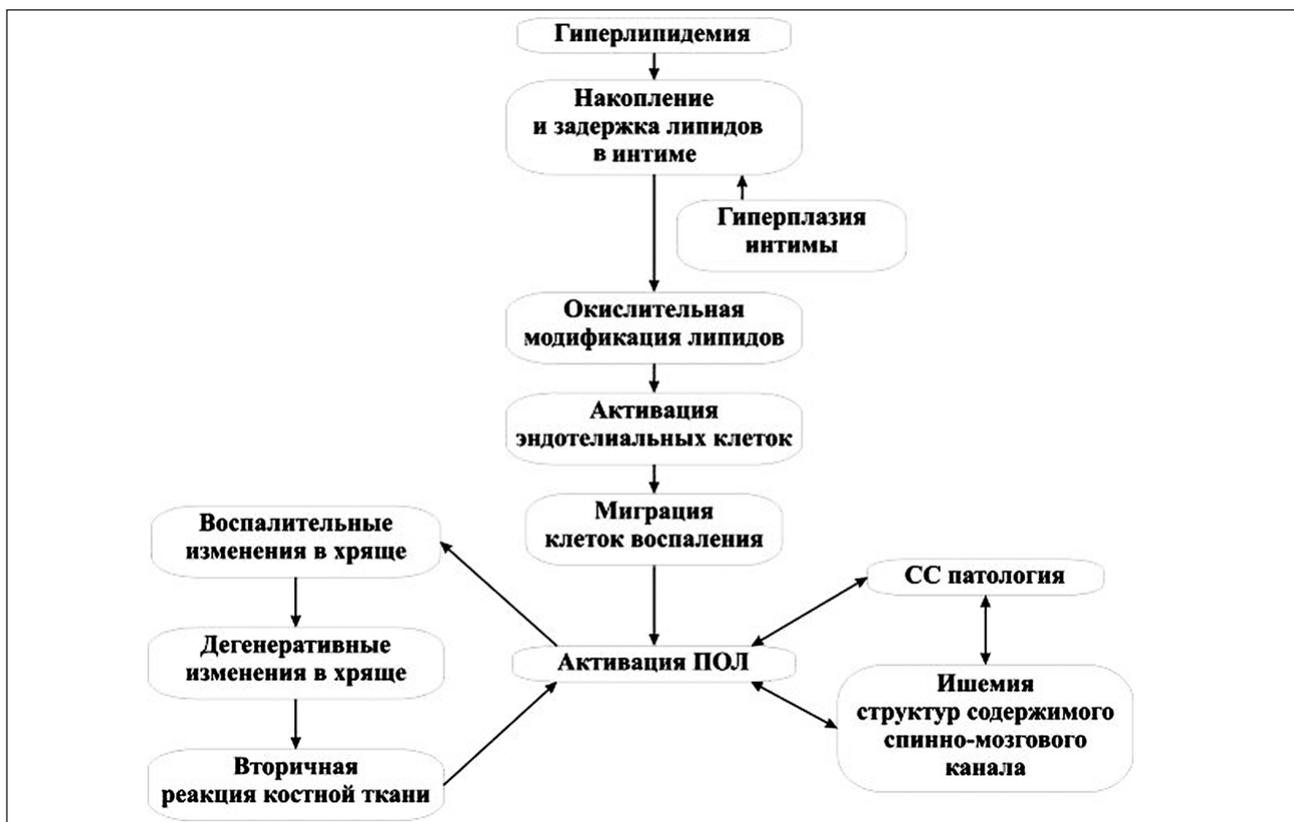


Рис. 1. Гипотетическая схема биохимических процессов, протекающих при гиперлипидемии в системе «позвоночный канал – содержимое позвоночного канала» при ПСС

ее метаболизма приобретает особое значение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне ПСС.

Обобщая данные научно-медицинской информации, результаты собственных исследований, мы синтезировали концептуальную схему развития биохимических процессов, протекающих в системе «позвоночный канал — содержимое позвоночного канала» при ПСС (рис. 1). Такое представление о биохимических процессах, происходящих в позвоночном канале, делает очевидным тот факт, что ишемия его структур будет наиболее выражена при существенной активации в системе ПОЛ.

Мы предположили, что манифестация неврологических нарушений при ПСС может быть связана с неадекватной оксигенацией и накоплением метаболитов свободно-радикального окисления в корешках конского хвоста. Мобилизация защитных антирадикальных резервов у больных способствует активному торможению спонтанной цепной пероксидации и снижению уровня прооксидантов в крови до нормальных величин содержания малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК).

Пока свободнорадикальное окисление находится на этом этапе — больные компенсированы. Истощение антирадикальной системы организма,

на наш взгляд, вносит весомый вклад в манифестацию клинических проявлений ПСС у ранее бессимптомных в неврологическом смысле больных с наличием визуально узкого позвоночного канала [3, 7, 8, 11, 13].

Цель: проанализировать взаимосвязь состояния перекисного окисления липидов и метаболизма соединительной ткани у больных с поясничным спинальным стенозом.

Материал и методы

Для оценки состояния метаболизма соединительной ткани у 317 пациентов (первая группа, 137 пациентов, с наличием неврологического дефицита на фоне ПСС; вторая группа, 180 больных, без признаков неврологических нарушений на фоне ПСС) определяли: гликопротеины по модифицированному методу Штейнберг-Доценко [5], хондроитинсульфаты по методу Л.И. Слуцкого, активность щелочной фосфатазы кинетическим методом, гаптоглобина по реакции с риванолом, сиаловых кислот по Гессу [8] и фракционный состав гликозаминогликан-сульфатов [1]. Группой контроля служили 30 здоровых доноров.

У части обследованных больных нами были также исследованы некоторые показатели состоя-

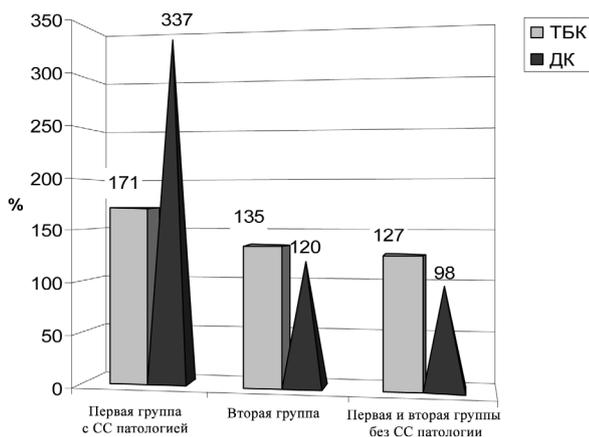


Рис. 2. Диаграмма распределения показателей ПОЛ у больных разных групп

ния системы ПОЛ: ДК по методу И.Д. Стальной в модификации И.А. Волчегорского и активности ТБК продуктов с помощью набора реактивов «Агат-Мед» [4, 6, 7]. Всего обследовано 128 пациентов, разделенных на две группы (первая группа — 74 пациента с наличием неврологического дефицита на фоне ПСС, вторая группа — 54 больных без признаков неврологических нарушений на фоне ПСС). В каждой из групп были выделены больные с наличием (1-я и 3-я подгруппы) и отсутствием (2-я и 4-я подгруппы) сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи компьютерной программы STATISTICA V.6,1 («StatSoft Inc.», США). Достоверность отличий определяли с использованием t-теста Стьюдента. Степень взаимосвязи отдельных показателей рассчитывали, применяя метод парного и множественного корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение

Достоверное повышение концентрации холестерина отмечено у больных 1-й, 2-й и 3-й подгрупп. Уровень холестерина у больных 1-й подгруппы повышался в 1,59 раза, а у больных 3-й был значительно ниже. Результаты нашей работы показали, что уровень ТБК в целом по группам в 1,41 раза

превосходил показатель группы контроля. Уровень ТБК для пациентов первой группы с наличием сопутствующей патологии был выше в 1,15 раза по сравнению с аналогичными больными второй группы и в 1,28 раза превышал показатели у больных обеих групп без сопутствующей патологии. Такая же тенденция прослеживалась и при оценке показателей уровня ДК (рис. 2).

Анализ значений биохимических показателей, отражающих активность воспалительного процесса (уровень гликопротеидов, сиаловых кислот, гаптоглобина), выявил достоверное увеличение концентрации этих соединений в сыворотке крови пациентов обеих групп по сравнению с контролем. Однако, если в подгруппе 1 содержание гликопротеинов повысилось в среднем на 60,2%, то в подгруппах 2 и 3 — на 40,1%, а в подгруппе 4 — лишь на 38,2% (табл. 1, 2).

Мы исследовали концентрацию общих хондроитинсульфатов и фракционный состав ГАГ, позволяющий определить процентное содержание хондроитин-4 и 6-сульфатов, а также содержание высокосульфатированных ГАГ. Отмечено перераспределение фракций ГАГ с увеличением доли хондроитин-6-сульфатов, которые локализованы преимущественно в хрящевой ткани.

Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови пациентов с ПСС была повышена во всех исследованных группах, что может свидетельствовать о перестройке костных структур позвоночного канала, повышении остеобластической активности.

Однако наиболее выраженные изменения отмечены в 1-й подгруппе, где содержание хондроитин-6-сульфатов составило (63,3±2,1)%, что в 1,3 раза выше, чем в контрольной группе, и в 1,2 раза выше, чем во 2-й подгруппе больных. Существенных различий в соотношении фракций во 2-й подгруппе первой группы, а также между подгруппами второй мы не отметили.

Таким образом, анализ данных биохимических исследований у больных с ПСС свидетельствует о наличии воспалительной реакции, а также выраженном дистрофическом процессе и костной перестройке

Таблица 1. Показатели уровня суммарных гликопротеинов и их компонентов у больных с ПСС (M±m)

Показатель	Первая группа (n=137)		Вторая группа (n=180)		Контрольная группа n=30
	подгруппа 1 n=64	подгруппа 2 n=73	подгруппа 3 n=101	подгруппа 4 n=79	
Гликопротеины, г/л	0,68±0,01*	0,61±0,01*	0,59±0,04*	0,58±0,04*	0,42±0,01*
Гаптоглобин, г/л	1,77±0,14*	1,79±0,16*	1,34±0,14	1,32±0,11	0,95±0,04
Сиаловые кислоты, ммоль/л	2,85±0,11*	2,67±0,15*	2,01±0,18	2,03±0,23	2,00±0,03

* — достоверные изменения по сравнению с контролем (p<0,05)

Таблица 2. Показатели уровней гликозаминогликанов и активности щелочной фосфатазы у больных с ПСС (M±m)

Показатель	Первая группа (n=137)		Вторая группа (n=180)		Контрольная группа n=30
	Подгруппа 1 n=64	Подгруппа 2 n=73	Подгруппа 3 n=101	Подгруппа 4 n=79	
Хондроитин-6-сульфаты, %	63,3±2,1 ^{1,2}	57,3±3,2 ^{1,2}	52,3±2,9 ¹	55,4±3,1 ¹	48,6±3,1
Хондроитин-4-сульфаты, %	12,5±2,1 ^{1,2}	21,2±1,8 ¹	23,4±1,9 ^{1,2}	24,5±2,0 ¹	30,1±2,2
Высокосульфатированные ГАГ, %	24,2±1,4 ¹	21,5±1,7	24,3±2,1 ¹	20,1±1,1	21,3±3,3
Общие хондроитинсульфаты, %	0,185±0,02 ^{1,2}	0,186±0,02 ^{1,2}	0,152±0,04 ^{1,2}	0,154±0,03 ^{1,2}	0,076±0,004
Активность щелочной фосфатаза, Е/л	340,4±10,3 ^{1,2}	315,4±10,9 ¹	309,2±8,7 ^{1,2}	311,4±11,2 ¹	195,2±1,9

Примечание: ¹ — достоверные изменения по сравнению с контролем (p<0,05);

² — достоверные изменения при сравнении между 1 и 3 подгруппами и подгруппами 2 и 4 (p<0,05)

в тканях позвоночных сегментов у пациентов всех обследованных групп, но наиболее значительно у больных первой группы, что подтверждает достоверное повышение по сравнению с пациентами без неврологического дефицита уровней сиаловых кислот, гликопротеидов, гаптоглобина, хондроитинсульфатов за счет хондроитин-6-сульфатов.

Поскольку в ходе активации воспалительной реакции, усиливающейся по мере увеличения угрозы неврологических изменений и усугубления сопутствующей патологии, в соединительной ткани образуются в избытке реакционноспособные продукты ПОЛ как потенциальные участники механизмов превращения бессимптомного ПСС в неврологически значимый, мы проанализировали динамику значений коэффициентов корреляции изменений перечисленных параметров сыворотки крови.

Анализ этих значений показал, что в первой группе больных была установлена значимая положительная корреляционная связь между уровнем активации системы ПОЛ и выраженностью воспалительных реакций в соединительной ткани ($r=0,563$). Во второй группе наблюдения у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией также была выявлена подобная корреляционная взаимосвязь, однако она оказалась значительно слабее ($r=0,344$). В обеих исследуемых группах отмечались достаточно прочные корреляционные связи между уровнем показателей липидного обмена и перекисного окисления липидов (усредненный $r=0,976$). Поэтому, на наш взгляд, нарушение показателей ПОЛ, степень выраженности структурно-функциональных изменений позвоночника и наличие сопутствующей патологии также должны учитываться при назначении адекватного лечения каждому больному.

Заключение

Анализ результатов биохимического обследования больных с ПСС показал значительные из-

менения обмена соединительной ткани и нарушения в состоянии системы ПОЛ пациентов, что обуславливает необходимость особых подходов к их лечению. У больных с неврологическим дефицитом на фоне ПСС показаны более грубые дистрофические изменения в хрящевой ткани, подтвержденные статистически значимыми изменениями фракционного состава гликозаминогликанов. Кроме того, значительное повышение уровней гликопротеинов, гаптоглобина и сиаловых кислот также свидетельствует о более грубой воспалительной реакции в соединительной ткани у больных первой группы на фоне значительной активации процессов ПОЛ.

Обобщая результаты, полученные при анализе корреляций между накоплением продуктов ПОЛ в сыворотке крови и биохимическими изменениями, характеризующими состояние соединительной ткани, можно сделать вывод, что накопление ДК, ТБК как маркеров состояния системы ПОЛ пациентов влияет на воспалительные и, как следствие, деструктивные процессы в соединительной ткани при ПСС и, очевидно, вносит свой вклад в механизм манифестации клинической симптоматики заболевания.

Литература

1. А.с. 960626 СССР, МКИЗ G 09 N 33/48. Способ определения гликозаминогликансульфатов в сыворотке крови / М.Р. Штерн, О.П. Тимошенко, Ф.С. Леонтьева, Г.Ф. Клюева (СССР); Заявитель Харьковский научно-исследовательский институт ортопедии и травматологии им. М.И. Ситенко (СССР). — № 2998857/28-13; заявл. 23.10.80; опубл. 23.09.82, Бюл. № 35. — С. 3.
2. Исследование системной воспалительной реакции и процессов оксидативного стресса при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением на фоне проводимой сочетанной антиоксидантной и гормональной терапии / О.А. Азизова, Ю.И. Гороховатский, Л.Б. Дудник и др.: сб. трудов науч.-практ. конф. «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». — Смоленск, РФ, 2005. — С. 123–125.
3. Антирадикальные, антиоксидантные и мембрано-протекторные свойства аргенина / А.А. Ананян, В.С. Шугалей,

- Н.П. Милютина, В.В. Внуков: сборник трудов науч.-практ. конф. «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». — Смоленск, РФ, 2005. — С. 5–6.
4. Артемьева Ю.С. Неспецифическая антирадикальная активность низкомолекулярных и белковых компонентов плазмы крови / Ю.С. Артемьева, Е.П. Рогачева: сб. трудов науч.-практ. конф. «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». — Смоленск, РФ, 2005. — С. 6–8.
 5. Біохімічні методи дослідження крові хворих. Методичні рекомендації для лікарів хіміко-токсикологічних відділів державних лабораторій ветеринарної медицини України / В.І. Левченко, Ю.М. Новожитська, В.В. Сахнюк та ін. — Київ: Райдуга, 2004. — 104 с.
 6. Гири́н С.В. Перекисное окисление липидов и состояние антиоксидантной системы организма при индуцированном мутационном процессе, вызванном острым действием сульфата никеля / С.В. Гири́н // Лаб. диагностика. — 1999. — № 1. — С. 35–39.
 7. Антиоксидант-чувствительный элемент и его роль в регуляции окислительно-восстановительного гомеостаза / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньщикова, В.А. Вавилин, В.В. Ляхович: сб. трудов науч.-практ. конф. «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». — Смоленск, РФ, 2005. — С. 30–32.
 8. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник в 2 т. / В.С. Камышников. — Т.1. — Минск: Интерсервис, 2003. — 495 с.
 9. Каримов А.З. Окислительная модификация белков и перекисное окисление липидов в развитии метаболической интоксикации при патологии / А.З. Каримов // Лаб. диагностика. — 2005. — № 1 (31). — С. 7–13.
 10. Леонтьева Ф.С. Особенности обмена углеводосодержащих соединений и коллагеновых белков при дистрофически-дегенеративном процессе в тканях позвоночника: автореф. дисс. на соискание научной степени канд. биол. наук: спец. «Биохимия» / Ф.С. Леонтьева. — Харьков, 1986. — 24 с.
 11. Продан А.И. Дегенеративные заболевания позвоночника. Семиотика. Классификация. Диагностика. Т. 1 / А.И. Продан, В.А. Радченко, Н.А. Корж. — Харьков: Контраст, 2007. — 272 с.
 12. Antioxidants block cyclic loading induced chondrocyte death / B.R. Beecher, J.A. Martin, D.R. Pedersen et al. // Iowa Orthop. J. — 2007. — Vol. 27. — P. 1–8.
 13. Biochemical changes associated with the symptomatic human intervertebral disk / T. Kitano, J.E. Zerwekh, Y. Usui et al. // Clin. Orthop. — 1993. — Vol. 293. — P. 372–377.
 14. Otsuki S. The effect of glycosaminoglycan loss on chondrocyte viability: a study on porcine cartilage explants / S. Otsuki, D.C. Brinson, L. Creighton et al. // Arthritis Rheum. — 2008. — Vol. 58, № 4. — P. 1076–1085.

Статья поступила в редакцию 13.12.2011