

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ И СИСТЕМЫ ПЕРОКСИДАЦИИ У БОЛЬНЫХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СПИННОГО МОЗГА

Ю.А. Ромаскевич (Симферополь)

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

Резюме. Обсуждены вопросы участия механизмов свободнорадикального окисления (СРО) в патогенезе травматической болезни спинного мозга (ТБСМ). Изучено состояние интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и показателей антиоксидантной системы окисления липидов у 90 мужчин с разным уровнем травмы позвоночника. Выявлена активация системы ПОЛ у пациентов с ТБСМ на фоне выраженного истощения системы антиоксидантной защиты. Указанные изменения тесно коррелировали с длительностью заболевания и уровнем повреждения позвоночника.

Ключевые слова: травматическая болезнь спинного мозга, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

Свободнорадикальное повреждение нервной системы является одним из важных механизмов патогенеза ее заболеваний, к числу которых относится ТБСМ.

Известно, что механизм СРО является необходимым звеном, обеспечивающим нормальное функционирование организма. Об этом свидетельствует, в частности, потребление более 5% кислорода на образование супероксидного анион-радикала. СРО способствует уничтожению отживших клеток, элиминации ксенобиотиков, предупреждает злокачественную трансформацию клеток, моделирует энергетические процессы за счет изменения активности дыхательной цепи в митохондриях, пролиферацию и дифференциацию клеток, транспорт ионов, участвует в регуляции проницаемости клеточных мембран, в разрушении поврежденных хромосом, в обеспечении действия инсулина. СРО генерирует внутриклеточные бактерицидные и вирусцидные факторы, особенно в клеточном ядре [12].

Образующиеся в процессе ПОЛ гидроперекиси неустойчивы, их распад приводит к появлению разнообразных вторичных конечных продуктов ПОЛ, представляющих собой высокотоксичные соединения (диеновые конъюгаты (ДК), шиффовы основания и др.). Которые, в свою очередь, оказывают повреждающее действие на мембраны и клеточные структуры. Как следствие, образуются сшивки биополимеров, определяются набухание митохондрий и разобщение окислительного фосфорилирования, инактивация тиоловых ферментов, участвующих в дыхании и гликолизе, дальнейшее разрушение липидной основы мембран [11].

Накопление продуктов ПОЛ и недостаточность эндогенной антиоксидантной защиты (АОЗ) приводит к накоплению продуктов свободнорадикального ПОЛ, которые играют значительную роль в механизме эндогенной интоксикации. Избыток продуктов ПОЛ является активным повреждающим фактором клеточных мембран, поскольку активные формы кислорода иницируют и развивают СРО. Установлено, что свободные радикалы разрушают коллагеновые структуры, вызывают деполяризацию гликозаминогликанов и одиночные разрывы структуры ДНК [13].

Состояние АОЗ определяет способность организма противодействовать развитию аксональной дегенерации, иммунной дисфункции, интоксикации, а, следовательно, и замедлению прогрессирования патологического процесса. В силу этого минимизация свободнорадикальных процессов рассматривается как элемент патогенетической терапии с нейропротекторной направленностью [9].

Цель работы – изучить состояние систем АОЗ и свободнорадикального ПОЛ у пациентов с ТБСМ в зависимости от длительности заболевания и уровня поражения позвоночника.

Материал и методы

Обследовано 90 мужчин в возрасте 28–45 лет с ТБСМ (основная группа). Среди них было 12 больных с поражением шейного отдела позвоночника, 38 – грудного отдела, 40 – поясничного отдела.

Изучена интенсивность процессов ПОЛ по содержанию ДК в крови пациентов [4;6] и малонового диальдегида (МДА) [12].

У всех больных определены некоторые лабораторные показатели состояния антиоксидантной системы: каталазы (КА) [1;7], перекисный гемолиз эритроцитов [1], пероксидазной активности (ПА) [2], супероксиддисмутазы (СОД) [2;6], антиокислительной активности крови (АОА) [3;5], уровень глутатионпероксидазы (ГПО) [7;8;10] и глутатионредуктазы (ГР) [11].

Полученные результаты сравнены с аналогичными показателями 25 здоровых мужчин соответствующего возраста (контрольная группа) и обработаны с помощью программы «Statistica 6.0».

Методы: лабораторные исследования, статистический анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе состояния ПОЛ в основной группе отмечена активация их процессов по всем изучаемым показателям, а при исследовании уровня ДК, являющихся первичными продуктами ПОЛ, выявлено достоверное их повышение – $85,91 \pm 2,64$ мкмоль/л (в контрольной группе – $62,4 \pm 1,17$ мкмоль/л, $p < 0,01$). ДК относятся к токсическим метаболитам, которые оказывают повреждающее действие на липопротеиды, белки, ферменты и нуклеиновые кислоты.

Липопероксиды являются весьма нестойкими соединениями и подвергаются дальнейшей окислительной дегенерации, что сопровождается накоплением вторичных продуктов окисления, среди которых ненасыщенные альдегиды (МДА) являются наиболее значимыми.

В основной группе отмечено резкое повышение уровня МДА – $48,9 \pm 4,38$ мкмоль/л (в контрольной группе – $16,4 \pm 7,7$ мкмоль/л; $p < 0,01$), что является показателем выраженной активности процессов ПОЛ и наличия эндогенной интоксикации. Как известно, МДА образуется только из жирных кислот с тремя и более двойными связями. МДА играет важную роль в синтезе простагландинов, прогестерона и других стероидов. Отрицательная роль МДА заключается в том, что он «сшивает» молекулы липидов и понижает текучесть мембраны, вследствие чего она становится более хрупкой. Нарушаются процессы, связанные с изменением поверхности мембраны – фагоцитоз, пиноцитоз, клеточная миграция и т.д. (табл. 1).

Гидроперекиси, ненасыщенные альдегиды являются мутагенами и обладают выраженной цитотоксичностью. Они подавляют процессы гликолиза и окислительного фосфорилирования, ингибируют синтез белка и нуклеиновых кислот, нарушают секрецию триглицеридов гепатоцитами, ингибируют различные мембраносвязывающие ферменты.

Накопление в организме продуктов ПОЛ (ДК, МДА) и развитие эндогенной интоксикации приводят к стимуляции монооксигеназной системы, изменениям липидного обмена, гормонального, иммунного, микроэлементного, нейромедиаторного статусов, количества мест связывания и средства рецепторов к лигандам, истощению антиоксидантной системы.

У больных с ТБСМ снизилась ПА на 31,5% – $1,41 \pm 0,07$ гНб • с⁻¹ (в контрольной группе – $2,03 \pm 0,09$ гНб • с⁻¹; $P < 0,001$), что указало на уменьшение потенциальной способности окислять различные органические соединения (фенолы, амины) с помощью перекиси водорода.

Активность КА в основной группе снизилась на 15,43%, которая в среднем составила $1,48 \pm 0,04$ гНб • с⁻¹ (в контрольной группе – $82,4 \pm 5,2$ гНб • с⁻¹; $P < 0,01$), что указало на уменьшение процессов биологического окисления перекиси водорода на воду и молекулярный кислород в ходе различных окислительных процессов в организме.

Исследование активности СОД, под влиянием которой снижается процесс биологического окисления перекиси водорода на воду и молекулярный кислород, также сопровождалось в основной группе уменьшением активности фермента на 22,45% – $1,52 \pm 0,07$ Ед/мгНб (в контрольной группе – $1,96 \pm 0,20$ Ед/мгНб; $P < 0,01$), что свидетельствовало о недостаточном разрушении токсической перекиси водорода, образующейся в ходе различных окислительных процессов в организме. Также снизилась АОА на 22,4% – $0,610 \pm 0,041$ мкмоль/л (в контрольной группе – $0,786 \pm 0,025$ мкмоль/л; $P < 0,01$). Это свидетельствовало о недостаточной окислительной функции, что влечет за собой накопление в организме токсической перекиси водорода.

У больных с ТБСМ снизилась активность ГПО на 25% – $62,45 \pm 0,83$ мкмоль/г • мин. (КГ – $84,35 \pm 0,64$ мкмоль/г • мин.; $P < 0,01$), что указало на сокращение основной функции ГПО – разрушение и инактивацию перекиси водорода и гидроперекисей.

Таблица 1
Состояние перекисного окисления липидов у больных травматической болезнью спинного мозга (мкмоль/л)

Группа обследованных	ДК	МДА
Основная (n=90)	$85,91 \pm 2,64$	$48,9 \pm 4,38$
Контрольная (n=25)	$62,4 \pm 1,17$	$16,4 \pm 7,7$

Таблиця 2

Состояние антиокислительной активности крови у больных травматической болезнью спинного мозга

Группа обследованных	ПА мкмоль/ гНб • с ⁻¹	КА мкмоль/ гНб • с ⁻¹	СОД Ед/мгНб	АОА мкмоль/л	ГПО мкмоль/ г • мин	ГР мкмоль/ г • мин
Основная (n=90)	1,41±0,07	1,48±0,04	1,52±0,07	1,610±0,041	62,45±0,83	89,26±1,24
Контрольная (n=25)	2,03±0,09	1,75±0,03	1,96±0,20	0,786±0,025	84,35±0,64	118,42±1,36

При этом активность ГР, необходимой для регенерации окисленного глутатиона, уменьшилась на 24,63% – 89,26±1,24 мкмоль/г • мин. (в контрольной группе – 118,42±1,36 мкмоль/г • мин.; P<0,001), что указало на пролонгированную недостаточность ГПО, а следовательно, – на сохранение антиоксидантной недостаточности (табл. 2).

Таким образом, у больных с ТБСМ наблюдается выраженная диссоциация соотношения процессов ПОЛ и АОЗ с преобладанием процессов ПОЛ над процессами АОЗ. Интенсификация свободнорадикальных реакций при ТБСМ вызывает ответную реакцию АОЗ, что приводит к напряжению, а в дальнейшем – к истощению механизмов антиоксидантной системы. Возникающий дисбаланс окислительных-антиокислительных систем и накопление продуктов перекисаации (особенно вторичных) в дальнейшем приводят к повреждению органов и тканей.

Указанная тенденция имеет еще более выраженный характер при анализе рассматриваемых параметров в зависимости от уровня и степени поражения спинного мозга. При этом наиболее выраженные и стойкие изменения отмечаются при поражении шейного и грудного отделов позвоночного столба, менее выражена диссоциация показателей ПОЛ и АОЗ при поражении поясничного отдела позвоночника. Анализ

полученных результатов свидетельствует о зависимости регистрируемых параметров от продолжительности болезни, эффективности реабилитации и проводимого лечения. При этом переутомление, стрессовые ситуации, сопутствующая патология также быстро активизируют процессы ПОЛ и подавляют АОЗ, что приводит к более быстрому прогрессированию собственно неврологической симптоматики.

Кроме того, наблюдается выраженное супрессирующее влияние продуктов ПОЛ на некоторые показатели клеточного иммунитета: CD3 – r=-0,6; цитокинов: ФНО-α – r=0,7; ИЛ-1 – r=0,68.

Выводы

Указанные клиничко-лабораторные эффекты свидетельствуют о выраженных и взаимозависимых изменениях внутренней среды, требующие использования комплексной терапии больных с ТБСМ, одним из компонентов которой должны быть средства, обладающие антиоксидантной направленностью.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в разработке методик использования антиоксидантов в комплексной терапии пациентов с ТБСМ, а также в оценке эффективности коррекции показателей ПОЛ и АОЗ.

Список литературы

1. Горячковский А. М. Клиническая биохимия / А. М. Горячковский. – Одесса : Астропринт, 1998. – 603 с.
2. Дубина Е. Е. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов в плазме крови человека // Е. Е. Дубина, Л. А. Сальников, Л. Ф. Ефимова // Лабораторное дело. – 1983. – № 10. – С. 30–33.
3. Камышников В. С. Справочник по клиничко-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. В 2-х т. – Т. 2. – Минск, 1983. – 463 с.
4. Романова Л. А. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоционата аммония / Л. А. Романова, И. Д. Стальная // Совр. методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 61–66.
5. Семенов В. А. Метод определения антиокислительной активности сыворотки крови человека / В. А. Семенов, В. В. Ярош // Укр. биохим. журнал. – 1985. – Т. 57, № 3. – С. 50–52.
6. Asakawa T. The determination of the active products of lipid / T. Asakawa, S. Matsushita // Lipids. – 1980. – № 3. – P. 137–140.
7. Beutler E. The definition of glutation in blood / E. Beutler, O. Duron, B. Kelly // J. Lab. Clin. Med. – 1963. – Vol. 61 (5). – P. 882–886.
8. Influence of hemoproteins on glutathione peroxidase activity / R. Olinescu, S. Nita, N. R. Madamanchi [et al.]. – Re4v. Roum. Biochem. – 1973. – Vol. 10 (2). – P. 119–125.

9. Keller Y. N. Rolles of lipid peroxidation in modulation of cellular signaling pathways, cell dysfunction and death in the pervous systev / Y. N. Keller, M. P. Mattson // Rev. Neurosci. – 1963. – Vol. 9 (2). – P. 105–116.
10. Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase inhibits the relies of citochrome C from mstochondria by suppressing the peroxidation of cardioliplin in hydroglycemia – induced apoptosis / K. Nomura, H. Imai, T. Koumura [et al.] // Biochem. J. – 2000. – Vol. 351. – P. 183–193.
11. Nedelkovic Z. S. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction / Z. S. Nedelkovic, N. Gorce, J. Loscalzo // Postgrad Med. J. – 2003. – Vol. 796. – P. 195–200.
12. Stocks J. The auto oxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide / J. Stocks, T. L. Dormandy // Brit. J. Haematol. – 1974. – Vol. 20 (1). – P. 95–111.
13. Wulf D. Free radicals in the physiological control of cell function / D. Wulf // Physiol. Rew. – 2002. – Vol. 82. – P. 47–95.

Порушення обміну ліпідів і системи пероксидації у хворих на травматичну хворобу спинного мозку

Ю.О. Ромаскевич (Сімферополь)

Висвітлено питання участі механізмів вільнорадикального окислення в патогенезі травматичної хвороби спинного мозку (ТХСМ). Вивчено стан інтенсивності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і показників антиоксидантної системи захисту в 90 хворих чоловіків з різним рівнем травми хребта. Виявлено активацію системи ПОЛ у пацієнтів з ТХСМ на фоні вираженого виснаження системи антиоксидантного захисту. Зазначені зміни тісно корелювали з тривалістю захворювання та рівнем пошкодження хребта.

Ключові слова: травматична хвороба спинного мозку, перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист.

Violation of metabolic and lipids peroxidation system in patients with traumatic spinal cord disease

Yu.A. Romaskevich (Simferopol)

Problems of participation of mechanisms of free radical oxidation in the pathogenesis of traumatic spinal cord disease (TSCD) were discussed. The state of intensity of peroxide lipids oxidation and values of antioxidant system had been studied on the material of 90 male patients with different level of spinal column trauma. Activation of the system of peroxide lipids oxidation in the patients with TSCD was revealed on the background of pronounced exhaustion of the antioxidant defense system. The above mentioned changes closely correlated with the duration of the disease and the level of spinal column injury.

Key words: traumatic spinal cord disease, peroxide lipids oxidation, antioxidant system.

Рецензент: д-р мед. наук, проф. М.М. Коладзе.