

ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИРАДИКАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Е. Ю. Алексенко, А. В. Говорин

Читинская государственная медицинская академия

Проведена оценка некоторых параметров перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и фракционного липидного спектра у пациентов с первичным остеоартрозом, с оценкой патогенетических значений выявленных изменений. Пациенты с остеоартрозом имели увеличение начальных и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов, увеличение уровня липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, уменьшение в параметрах антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, остеоартроз.

PARAMETERS OF LIPID PEROXIDATION, ANTIOXIDANT PROTECTION IN OSTEOARTHRISIS

E. Y. Aleksenko, A. V. Govorin

Some parameters of lipid peroxidation, antioxidant protection and lipid spectrum in patients with primary osteoarthritis, evaluating pathogenetic importance of detected changes were investigated. Patients with OA revealed an increase in initial and intermediate products and lipid peroxidation, increased level of low density lipoprotein and triglycerides, a decrease in parameters of antioxidant protection.

Key words: lipid peroxidation, osteoarthritis.

В настоящее время не вызывает сомнений, что процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) играют чрезвычайно важную роль в жизнедеятельности клеток и тканей. Не ослабевает интерес и к исследованию роли реакций свободнорадикального окисления в развитии ревматических заболеваний [5, 16, 17]. Образующиеся при воспалении активные формы кислорода могут оказывать патогенное воздействие на биомолекулы и структуры клетки, непосредственно иницируя процессы ПОЛ, приводя к деградации коллагена, гиалуроновой кислоты, повреждению соединительной ткани [17].

Остеоартроз (ОА) — наиболее распространенное заболевание суставов, в основе которого лежит поражение всех компонентов сустава. Согласно эпидемиологическим исследованиям, в России ОА страдает 15 миллионов человек, темпы роста заболеваемости составляют около 20 % в год [1]. Во многих случаях первые симптомы артроза отмечаются в возрасте 30—40 лет. В настоящее время считают, что в основе поражения суставов при ОА лежит многокомпонентный процесс, лишь частично связанный со старением. Имеются убедительные доказательства генетической предрасположенности к заболеванию [11]. При ОА нередко развиваются изменения мягких тканей в виде хронических синовитов и утолщений суставной капсулы, периартикулярных структур — бурситов и тенденитов [14]. Клинически синдром воспаления может продолжаться длительное время, при этом периоды обострения чередуются с периодами ремиссии. Воспалительный компонент присутствует у многих па-

циентов в различные фазы болезни [14]. Роль воспаления при ОА остается не до конца ясной. Синдром воспаления неспецифичен, патогенетические проявления его во многом сходны в ответ на микробную или вирусную инфекцию, гибель клеток путем некроза, циркуляцию в крови иммунных комплексов и т.д. [4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение некоторых параметров, характеризующих процессы ПОЛ и антиоксидантной защиты (АОЗ), фракционного состава липидов плазмы крови у пациентов с первичным ОА и оценка патогенетического значения выявленных изменений.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 82 больных первичным ОА с преимущественным поражением коленных суставов. Диагноз заболевания устанавливали на основании критериев, рекомендованных Ассоциацией ревматологов России и ACR [13]. Большинство пациентов — женщины, их было 53 (64,6 %), мужчин — 29 (35,4 %). Средний возраст пациентов составил $(46,05 \pm 6,10)$ лет. Наиболее многочисленной являлась группа больных ОА в возрастном интервале от 40 до 53 лет (78 %). Средняя продолжительность заболевания — $(6,2 \pm 3,8)$ года. Индекс массы тела у обследуемых был $26,35 \pm 3,30$. В исследование не включались больные с сопутствующей ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, с ожирением (с индексом массы тела >29), заболеваниями крови, хроническим алкоголизмом, злокачественными ново-

образованиями, острой и хронической бронхо-легочной патологией и заболеваниями почек и т. д.

Всем пациентам проведено общеклиническое исследование. Для определения рентгенологической стадии ОА использовали классификацию Kellgren-Lawrence (1957). В 37 (45,1 %) случаев выявлена II стадия, у 45 (54,9 %) определялась III рентгенологическая стадия. Полиостеоартроз выявлен у 63 (76,8 %), олигоартроз — у 20 (24,2 %) больных. Явления остеохондроза обнаружены у 22 (26,8 %) больных. По степени функциональной недостаточности суставов (ФНС) больные ОА были распределены следующим образом: ФНС-0 — 17 (20,7 %), ФНС-1 — 57 (69,5 %), ФНС-2 — 8 (9,6 %) больных. Нарушение функциональных возможностей суставов во многом связано с наличием синовита, явления которого выявлены у 34 (41,5 %) больных ОА. Диагностика синовита коленных суставов проводилась на основании боли в покое или ночью, «стартовой» боли, утренней скованности продолжительностью не менее 15 минут, припухлости и ограничении объема движений в пораженных суставах, локальном повышении температуры, болезненности при пальпации суставной щели. Наиболее часто поражались коленные (83 %) суставы и суставы кистей (73 %).

Все больные были разделены на две группы: 1-я группа включала пациентов с ОА и синовитом (34 человека), 2-я — больные с ОА без синовита (48 человек). Контрольную группу составили 14 человек (9 женщин и 5 мужчин) без ОА и остеохондроза, сопоставимые по возрасту, индексу массы тела. Помимо общеклинического обследования пациентам проводилось следующие лабораторные методы исследования.

Изучение состояния процессов ПОЛ: начальных продуктов [диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены (КД и СТ), коэффициенты E_{232}/E_{220} , E_{278}/E_{220}] в гептановой и изопропанольной фазе по методу Волчегорского И. А. с соавт. [3]. Для изучения уровня промежуточных продуктов перекисного окисления липидов использовали широко применяемый тест с тиобарбитуровой кислотой по методу Андреевой Л. И. с соавт. [1].

Состояние АОЗ определяли по каталазной активности в сыворотке и эритроцитах крови по методу Королюк М. А. с соавт. [6], по антиокислительной активности плазмы (АОА) с использованием метода Промыслова М. И. [8]. Перекисную резистентность эритроцитов (ПРЭ) изучали согласно описанию Яровой Г. А. [12] и выражали в процентах гемолизированных клеток.

Определялось количественное содержание общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с ис-

пользованием готовых стандартизированных наборов CORMEY (Германия).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistika 6.0. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность. Во всех случаях распределение признака оказалось нормальным, что дало основание для применения параметрических методов статистического анализа. Результаты представлены как $M \pm SD$, где M — выборочное среднее, SD — стандартное отклонение. Достоверность различий определяли с помощью критерия t Стьюдента, статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении биохимических параметров плазмы крови у больных с ОА 1-й и 2-й групп выявлены однонаправленные изменения. Полученные при исследовании данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика параметров системы «ПОЛ-АОЗ» у больных ОА

Показатель		Контроль (n = 14)	1-я группа – больные ОА с синовитом (n = 34)	2-я группа – больные ОА (n = 48)
Гептан. фаза	ДК (ΔE_{232} на мг липидов)	3,494 ± 0,714	3,931 ± 0,621 [#]	3,912 ± 0,713 [#]
	КД и СТ (ΔE_{278} на мг липидов)	0,311 ± 0,032	0,382 ± 0,034 [#]	0,394 ± 0,024 [#]
	E_{232}/E_{220}	1,029 ± 0,019	1,073 ± 0,014 [#]	1,050 ± 0,016 [#]
	E_{278}/E_{220}	0,082 ± 0,006	0,115 ± 0,006 [#]	0,104 ± 0,005 [#]
Изопропан. фаза	ДК (ΔE_{232} на мг липидов)	1,707 ± 0,118	1,817 ± 0,143*	1,794 ± 0,165*
	КД и СТ (ΔE_{278} на мг липидов)	1,005 ± 0,034	1,101 ± 0,029 [#]	1,107 ± 0,022 [#]
	E_{232}/E_{220}	0,407 ± 0,008	0,434 ± 0,016 [#]	0,447 ± 0,017 [#]
	E_{278}/E_{220}	0,215 ± 0,012	0,285 ± 0,013*	0,275 ± 0,013*
Сыворотка	ТБК-активные продукты, мкмоль/мг липидов	1,837 ± 0,118	1,921 ± 0,107*	1,923 ± 0,090*
	АОА, %	11,899 ± 0,561	11,272 ± 0,543	11,328 ± 0,551
	Каталаза, нмоль/с*мг белка	2,098 ± 0,064	2,021 ± 0,092 [#]	2,029 ± 0,090 [#]
Эритроцит.	Каталаза, нмоль/с*мг эритроц. белка	13,981 ± 0,571	12,161 ± 0,552 [#]	12,409 ± 0,513 [#]
	ТБК-активные продукты, мкмоль/мг	67,112 ± 2,473	69,188 ± 3,547*	70,220 ± 3,553 [#]
	ПРЭ, %	5,600 ± 1,022	6,709 ± 0,964 [#]	6,402 ± 1,018 [#]

* , # Статистически достоверные отличия от контроля (соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$).

Содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ было повышено у больных обеих групп по сравнению с контролем. Так, ДК гептановой фазы плазмы

крови у больных с ОА и синовитом была на 12,5 %, а у больных с ОА — на 11,5 % выше контрольной группы. КТ и СТ соответственно превышали контрольные показатели на 22,8 и 26,7 %. В изопропанольной фазе также имелись различия с параметрами группы контроля, но менее значимые, превышение их было от 5,1 до 10,4 %. Это обусловлено накоплением повышенного по сравнению с контролем количества субстрата для реакций ПОЛ. Преимущественное накопление гептанрастворимых продуктов свидетельствовало об активном включении в процесс ПОЛ триглицеридов, обладающих высокой растворимостью в гептане. Свой вклад в накопление диеновых конъюгированных структур у больных ОА могло внести и некоторое увеличение у них количества липидов, которые в дальнейшем, утилизируясь частично через стадию диеновой конъюгации, являлись дополнительным источником первичных метаболитов ПОЛ. При сравнении ТБК-активных продуктов в сыворотке крови и эритроцитах в группах больных с ОА выявлено повышение концентрации на 4,6—4,9 % по сравнению с показателями в контроле. При этом различий между первой группой больных с ОА и ОА и синовитом не выявлялось. Таким образом, воспалительный процесс в синовиальной оболочке не привел к заметному усилению процессов липопероксидации. Одной из причин интенсификации в организме процесса ПОЛ может быть снижение антиоксидантной защиты. В обеих группах на фоне повышения содержания продуктов ПОЛ отмечалось снижение уровня каталазы сыворотки и эритроцитов от 3,7 до 13,1 %. Антиоксидантная активность сыворотки имела тенденцию к снижению. Вследствие усиления процессов липопероксидации, снижения активности каталазы увеличился процент гемолизированных эритроцитов. В 1-й группе он составил $6,7 \pm 0,96$, что на 19,8 % больше контрольного параметра, во 2-й ПРЭ была $6,4 \pm 1,02$ (разница с контролем на 14,3 %).

Всем пациентам проведено исследование липидного спектра плазмы крови (табл. 2). Полученные результаты подтверждают более высокий уровень ОХ у больных с ОА по сравнению с контролем [$(5,11 \pm 0,95)$ и $(4,77 \pm 0,95)$ ммоль/л против $(4,14 \pm 0,51)$ ммоль/л]. У пациентов с ОА в обеих группах определялось повышенное содержание ТГ, в 1-й группе на 54,4 %, во 2-й группе на 31,6 % больше контрольного показателя. При сопоставлении показателей ХС ЛПОНП в группах больных ОА также выявлено достоверное увеличение его на 52,4 и 33,3 % соответственно. Кроме этого при ОА с синовитом отмечалась более высокая концентрация ХС ЛПНП, составляющая $(3,05 \pm 0,88)$ ммоль/л, что на 32,3 % выше аналогичного показателя контроля. Увеличение содержания ОХ, ТГ и ХС ЛПОНП у пациентов с ОА является следствием нарушения регуляции свободнорадикальных процессов.

Полученные нами данные согласуются с проведенными ранее исследованиями, в которых было

обнаружено повышение содержания малонового диальдегида, снижение активности каталазы у больных ОА [4, 7].

Таблица 2

Значение липидных параметров плазмы крови

Концентрация липидов в плазме крови (ммоль/л)	Контроль (n = 14)	1-я группа – больные ОА с синовитом (n = 34)	2-я группа – больные ОА (n = 48)
ОХ	$4,14 \pm 0,51$	$5,11 \pm 0,95^{\#}$	$4,77 \pm 0,95^{\#}$
ХС ЛПНП	$2,30 \pm 0,43$	$3,05 \pm 0,88^{\#}$	$2,70 \pm 0,84$
ХС ЛПОНП	$0,63 \pm 0,14$	$0,96 \pm 0,52^{\#}$	$0,84 \pm 0,40^*$
ХС ЛПВП	$1,22 \pm 0,26$	$1,10 \pm 0,29$	$1,24 \pm 0,26$
ТГ	$1,36 \pm 0,30$	$2,10 \pm 1,13^{\#}$	$1,79 \pm 0,81^*$

* , # Статистически достоверные отличия от контроля (соответственно, $p < 0,05$ и $p < 0,01$).

Представленные методы, определяющие параметры ПОЛ и антиоксидантной активности в сыворотке крови, являются тестами, характеризующими биологическую функцию воспаления при ОА. Бесконтрольную активацию кислородозависимого метаболизма клеток при любом воспалении можно расценивать как одно из патогенетических звеньев патологического процесса. Избыточное образование продуктов ПОЛ оказывает цитотоксическое действие, что проявляется повреждением мембран эритроцитов, лизосом [10]. Выявленное увеличение уровня ДК, КД и СТ с повышенной свободной радикальной активностью является одним из факторов, повреждающих сосудистую стенку. Конечным продуктом ПОЛ является малоновый диальдегид, который ингибирует простагландин, способствуя агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. Одновременно со снижением синтеза простагландина повышается синтез тромбоксанов, способствующих прилипанию тромбоцитов к клеткам эндотелия, что нарушает микроциркуляцию и инициирует атероматозный процесс. Эти данные позволяют предположить, что перекисная деструкция мембран ответственна за ранние изменения, наблюдаемые в клетках артерий в начальной стадии атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ОА независимо от наличия сопутствующего синовита отмечается активация системы ПОЛ, в частности повышение таких параметров, как ДК, КТ и СТ, ТБК-активных продуктов с одновременным снижением активности АОЗ (каталазы, АОА, ПРЭ). Биологическая система окисления активными формами кислорода, в том числе ПОЛ, является одним из компонентов синдрома воспалительного ответа, а система антиоксидантной защиты является функциональной составной частью синдрома компенсаторной противовоспалительной защиты. Выявленные дислипидемия у пациентов ОА в виде повышения ХС ЛПНП и ТГ и повреждения, вызванные свободными радикалами, вероятно, могут вносить существенный вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза при этом заболевании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л. И., Чичасова Н. В., Беневоленская Л. И. и др. // Терапевтический архив. — 2005. — № 11. — С. 69—75.
2. Андреева Л. И., Кожемякин Л. А. // Лабораторное дело. — 1988. — № 11. — С. 41—46.
3. Волчегорский И. А., Налимов А. Г., Яровинский Б. Г. // Вопросы медицинской химии. — 1989. — № 1. — С. 127—131.
4. Закирова А. Н., Закирова Н. Э. // Российский кардиологический журнал. — 2006. — № 2. — С. 24—27.
5. Зборовская И. А. Ревматические болезни и антиоксидантная система. — М.; ОАО «Издательство Медицина», 2005. — С. 51—56.
6. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. // Лабораторное дело. — 1988. — № 1. — С. 16—19.
7. Кратнов А. Е., Курылева К. В., Кратнов А. А. // Клиническая медицина. — 2006. — № 6. — С. 42—46.
8. Промыслов М. Ш., Демчук М. Л. // Вопросы медицинской химии. — 1990. — Т. 36, № 4. — С. 90—92.
9. Стенина О. А., Сорокин Е. В., Фомичева О. А. и др. // Кардиология. — 2005. — № 11. — С. 105—108.
10. Тумов В. Н., Лисицын Д. М. // Физическая химия, биология и медицина. — М. — Тверь: ООО «Триада», 2006. — С. 558—665.
11. Цветкова Е. С. // Терапевтический архив. — 2004. — № 5. — С. 77—79.
12. Яровой Г. А. Исследование показателей липидного обмена и перекисного окисления липидов: метод. рекомендации ЦОЛИУВ. — М., 1987. — 24 с.
13. Altman R., Alarcon G., Appelrouth D., et al. // Arthritis Rheum. — 1991. — Vol. 34. — P. 505—514.
14. Dieppe P., Kirvan J. // Br. J. Rheumatol. — 1994. — Vol. 33. — P. 201.
15. Kuttner K., Goldberg V. M. Osteoarthritis disorders. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1995.
16. Mohan D. K., Das U. N. // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. — 1997. — Vol. 56, № 3. P. 193—198.
17. Tuncer S., Kamanki A., Akcil E., et al. // Biol. Trace Elem. Res. — 1999. — Vol. 68, № 2. — P. 137—142.

Контактная информация

Алексенко Елена Юрьевна — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии с курсом общей врачебной практики, e-mail: e-alexe@mail.ru.

УДК 616.12 005.4-053-076.5

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

С. И. Чернова, В. Н. Плохов

Отделенческая клиническая больница, Волгоград

Изучено содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 у больных с атеросклерозом брахиоцефальных артерий. Продемонстрирована прямая корреляционная связь между суммарной площадью атеросклеротического поражения, количеством стенозированных артерий и содержанием провоспалительных цитокинов. Отмечена взаимосвязь нарушений липидных показателей с уровнем провоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: атеросклероз, провоспалительные цитокины, количество стенозированных артерий, суммарная площадь атеросклеротического поражения, нарушение липидных показателей.

CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS

S. I. Chernova, V. N. Plohov

The content of proinflammatory cytokines IL-1 β , TNF- α and IL-6 in patients with atherosclerosis of brachiocephalic arteries were studied. Direct correlation communication between the total area of atherosclerotic lesion, quantity of stenotic arteries and the content of pro-inflammatory cytokines are shown. The interrelation of disorder of lipid indicators with level proinflammatory cytokines is noted.

Key words: atherosclerosis, proinflammatory cytokines, quantity of stenotic arteries, total area of atherosclerotic lesion, disorder of lipid indicators.

Провоспалительные цитокины интерлейкины (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (ФНО)- α являются ключевыми в системе иммунных и воспалительных реакций в очаге атеросклеротического поражения и оказывают мощное деструктивное воздействие на эндотелий и соединительнотканые структуры сосудов [1, 2]. Повреждение и дисфункция эндотелия, возникающие при участии провоспалитель-

ных цитокинов, считаются начальными событиями в атерогенезе. Реорганизация эндотелия и увеличение его проницаемости способствуют миграции в интиму моноцитов и накоплению модифицированных липопротеидов [6]. Под влиянием провоспалительных цитокинов мигрировавшие из меди гладкомышечные клетки превращаются в интиму из контрактного типа клеток в секреторный, активно синте-