

Ліпопероксидація у хворих на розсіяний склероз

В статье рассматриваются вопросы липидного обмена у больных рассеянным склерозом в аспекте патологии биомембраны - миелина. Изложены результаты исследования спектра жирных кислот липидов плазмы крови и вторичного продукта их спонтанного и НАДФН-зависимого перекисного окисления - малонового диальдегида. Показана зависимость изменений насыщенности жирнокислотного спектра и концентраций диальдегида от стадии и тяжести рассеянного склероза. Обнаружена неоднозначная динамика показателей липидного обмена в результате лечения. Даны рекомендации по использованию препаратов, влияющих на обмен липидов и перекисное окисление при разных стадиях заболевания.

Вступ

Нині накопичено велику кількість фактів, які свідчать про те, що інтенсифікація вільнорадикального окислення мембранних ліпідів є одним з центральних механізмів у розвитку різних патологічних станів [9], зокрема захворювань нервової системи [2, 3, 10, 11, 13]. Але, мабуть, найбільше значення ці процеси можуть мати при демієлінізуючих захворюваннях, особливо при розсіяному склерозі (РС). Руйнування при цьому мієлінової мембрани, багатої на ліпіди, безумовно, повинно призводити до перебудови всього ліпідного обміну, включаючи і перекисне окислення ліпідів (ПОЛ). Разом з тим у літературі є лише окремі праці, присвячені вивченню вмісту ліпідів і продуктів ПОЛ у плазмі та спинно-мозковій рідині у хворих на РС, в яких наводяться неоднозначні результати досліджень [8, 12, 14-17]. Метою нашої роботи було дослідження жирнокислотного спектру ліпідів плазми крові та стану ПОЛ у хворих на РС для пояснення існуючих змін з патогенетичної точки зору.

Методика

Обстежено 30 хворих на РС (13 чоловіків і 17 жінок) та 6 здорових осіб віком від 19 до 50 років. При діагностиці користувалися прийнятими клінічними критеріями [15]. Точний діагноз був визначений у 25 осіб з церебро-спінальною формою захворювання, у решти діагноз визначений як сумнівний. Ремітуючий перебіг захворювання мали 15 хворих (стадію загострення - 9, ремісії - 6), прогресуючий - решта (стадію прогресування - 9, стаціонарну - 6). З II ступенем тяжкості обстежено 14 хворих, з III - 8, стільки ж - з IV і V.

У межах дослідження ліпідного обміну визначали спектр жирних кислот (ЖК) ліпідів плазми крові на газовому хроматографі серії

«Цвет - 500» з плазмо-іонізаційним детектором в ізотермічному режимі за методом Брюзгіної та співавт. [5]. У жирнокислотному спектрі ліпідів плазми ідентифіковано 6 найбільш інформативних ЖК: C_{16:0} - пальмітинова, C_{18:0} - стеаринова, C_{18:1} - олеїнова, C_{18:2} - лінолева, C_{20:4} - арахідонова, C_{22:4,6} - докозогексаєнова. Крім відсоткового вмісту кожної з зазначених вище ЖК визначали сумарні показники насичених ($\Sigma_{\text{НЖК}}$), ненасичених ($\Sigma_{\text{ННЖК}}$) і поліненасичених ЖК ($\Sigma_{\text{ПНЖК}}$). Активність ПОЛ у плазмі крові хворих оцінювали за накопиченням тіобарбітурату (ТБ) активних продуктів, основним з яких є малоновий діальдегід (МДА) [6]. Проводили визначення спонтанного окислення (НІ) та індукованого прооксидантом НАДФ·Н й іонами Fe²⁺ (НАДФ·Н).

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою непараметричних критеріїв. Пошук вірогідності різниці у середніх тенденціях для незалежних вибірок проводили за критерієм Вілкоксона - Манна - Уїтні, для пов'язаних - за критерієм знаків (КЗ) і парним критерієм Вілкоксона [7].

Результати

При вивченні спектру ЖК ліпідів плазми крові знайдено вірогідні відмінності у кількості насичених і ненасичених кислот у хворих залежно від перебігу, стадії та тяжкості захворювання (рис. 1). При прогресуючому перебігу захворювання, на відміну від ремітуючого, мала місце тенденція до підвищення насиченості спектру ЖК. Це спостерігається внаслідок вірогідних змін у стадії прогресування: значне підвищення масових часток стеаринової та зниження лінолевої й арахідонової кислот. При ремітуючому перебігу у стадії загострення знайдено також більш високі показники насиченості, ніж при ремісії, але достовірного зниження кількості ненасичених ЖК не було. Більш важке ураження нервової системи та, відповідно, більша тяжкість захворювання призводили до реєстрації вищих концентрацій насичених ЖК і нижчих - ненасичених (див. рис. 1). Це підтверджено вірогідністю різниць показників хворих з II та IV і V ступенями тяжкості. При збільшенні тривалості захворювання спостерігається така ж тенденція, вірогідна стосовно до пальмітинової та арахідонової кислот ($P < 0,05$). Але необхідно врахувати, що хворі з III або IV ступенями тяжкості мали й більшу тривалість хвороби. Можливо, пов'язаність спектру ЖК з тривалістю захворювання лише відображує позначену раніше залежність від тяжкості хвороби. Внаслідок невеликої кількості хворих зі спінальною та церебральною формами РС не можна сказати про особливості ліпідного обміну при них. Але знайдені зміни, зокрема при спінальній формі, дозволяють вважати доцільним подальше вивчення цього питання.

У хворих з точним діагнозом РС концентрація МДА у плазмі крові була вищою ($P < 0,05$), на відміну від контрольного та у хворих із сумнівним діагнозом РС (рис. 2). При ремітуючому перебігу знайдено вірогідно нижчі значення МДА, ніж при прогресуючому, за рахунок найнижчих показників ПОЛ при загостренні. При прогресу-

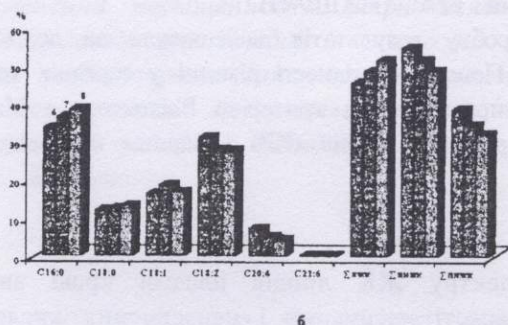
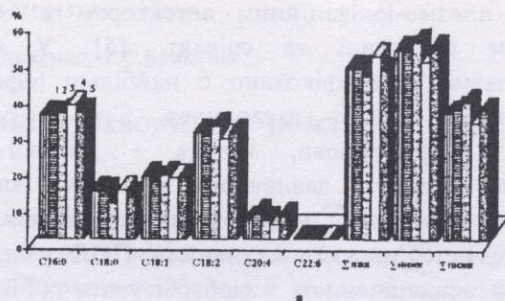


Рис. 1. Спектральний склад жирних кислот ліпідів плазми крові здорових і хворих людей з різними стадіями (а) розсіяного склерозу (1 - здорові, 2 - загострення, 3 - ремісії, 4 - прогресування, 5 - стаціонарна) і з різним ступенем тяжкості (б) (6 - другим, 7 - третім, 8 - четвертим).

ванні хвороби та стаціонарній її стадії істотної різниці у концентрації МДА не знайдено. При підвищенні тяжкості захворювання збільшуються значення показників спонтанного ПОЛ у плазмі крові хворих ($P < 0,05$).

Показники жирнокислотного спектру ліпідів плазми крові і спонтанного та індукованого ПОЛ були досліджені після проведеної терапії у 18 хворих на РС. Застосовували два базових комплекси терапії: I - з гемодезом, II - з Т-активіном. Крім того, у випадках прогресуючого перебігу захворювання з підвищеними значеннями показників ПОЛ призначали токоферолу ацетат у дозі 0,1 г за добу, а при загостренні хвороби зі зниженням концентрації МДА у плазмі крові до комплексу додавали препарати глютамінової та нікотинової кислот, біостимулятори, вітаміни групи В та С. Після лікування у хворих знайдено зниження концентрації насиченої стеаринової і мононенасиченої олеїнової кислот з підвищенням вмісту поліненасичених ЖК ($P < 0,05$). При цьому концентрація докозогексаєнової кислоти вірогідно підвищувалась або не змінювалась ($P = 0,01$, КЗ). Порівняльний аналіз жирнокислотного спектру ліпідів плазми крові хворих до і після лікування різними терапевтичними комплексами (рис. 3) показав більшість позитивних ефектів після застосування I комплексу

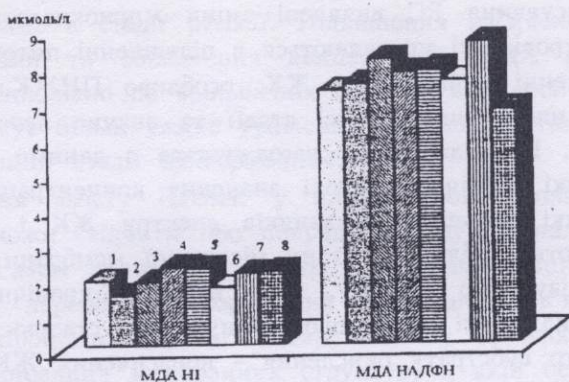


Рис. 2. Концентрація малонового діальдегіду (МДА) в плазмі крові здорових і хворих на розсіяний склероз з різними стадіями та ступенями тяжкості. Позначення (1-8) такі, як на рис 1.

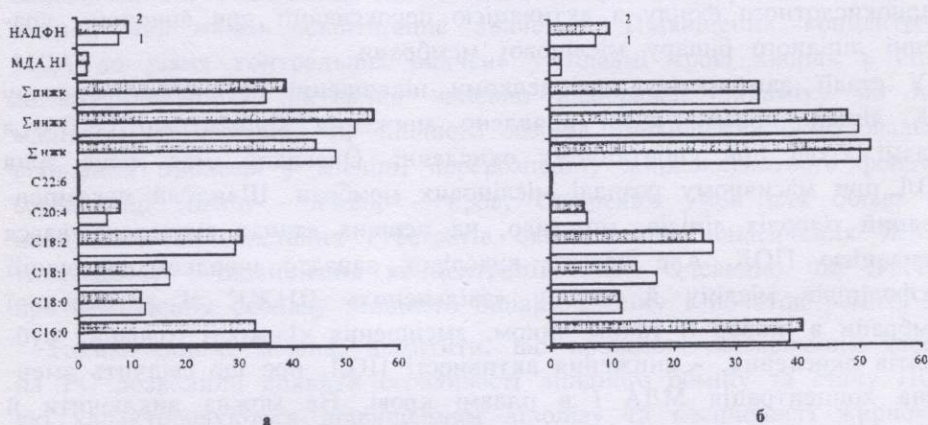


Рис. 3. Динаміка спектрального складу жирних кислот і перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у плазмі крові хворих на розсіяний склероз до і після лікування різними комплексами: а - гемодезом, б - Т-активіном; 1 - до лікування, 2 - після лікування.

(вірогідне зниження вмісту олеїнової, підвищення або відсутність зміни арахідонової та докозогексаєнової ЖК і сумарного показника ПНЖК), ніж ІІ (вірогідно знижується концентрація не лише олеїнової, але й арахідонової ЖК, а докозогексаєнової в більшості випадків не змінюється).

При аналізі показників ПОЛ у хворих після лікування виявлено вірогідне підвищення концентрації МДА в плазмі крові при спонтанному і НАДФН-залежному окисненні у групі хворих на РС у цілому. Певно, це було зумовлено підвищенням значень зазначених показників при ремітуючому перебігу, особливо в стадії загострення. При прогресуючому перебігу значення показників МДА НІ залишалися практично незмінними.

Обговорення

У стадії прогресування РС виявлені зміни жирнокислотного спектру ліпідів плазми крові, які проявляються в підвищенні питомої маси насичених і зниженні ненасичених ЖК, особливо ПНЖК. Вміст МДА НІ при цьому найбільший за всі стадії та значно перевищує контрольні значення. Це підвищення узгоджується з даними Calabrese та співавт. [15], які відмічали високі значення концентрації МДА при РС. Мабуть, такі значення показників спектру ЖК і концентрації МДА відображують особливості стану мієлінової мембрани при прогресуванні демієлінізуючого процесу, коли на фоні хронічної активації ПОЛ у мембранах, які поступово руйнуються, створюється стійкий дефіцит головного субстрату окислення - ненасичених ЖК, який визначається навіть у плазмі крові. Разом з тим внаслідок пролонгованості демієлінізації, постійного, але недостатнього, поповнення жирнокислотного фонду, наявності супутнього процесу поновлення мієліну - ремієлінізації, в тому числі й ліпідного бішару, процеси ПОЛ мають всі умови для перебігу на високому, субкомпенсованому рівні. Таким чином, при прогресуванні РС має місце глибокий ступінь вичерпання жирнокислотного фонду з активацією пероксидації при значному ураженні ліпідного бішару мієлінової мембрани.

У стадії загострення при деякому підвищенні насиченості спектру ЖК ліпідів плазми крові виявлено зниження концентрації МДА в плазмі крові при спонтанному окисленні. Очевидно, має місце зрив ПОЛ при масивному розпаді мієлінових мембран. Швидкий некомпенсований гідроліз ліпідів, можливо, на перших етапах супроводжувався активацією ПОЛ. Але надалі, внаслідок занадто швидкої деструкції фосфоліпідів мієліну й виходу «звільнених» ПНЖК зі зруйнованої мембрани в ліквор і, таким чином, зменшення кількості головних субстратів окислення, - зниження активності ПОЛ, про що свідчить зменшена концентрація МДА і в плазмі крові. Не можна виключити й можливість компенсаторного підвищення антиоксидантної активності при загостренні захворювання, що також може впливати на концентрацію МДА [12]. Про подібні порушення при захворюваннях нервової системи, шлунково-кишкового тракту з'явилися повідомлення в останні роки [1, 13]. Автори також розцінюють цей факт як зрив ПОЛ, ознаку енергетичного дефіциту внаслідок порушення ліпідного обміну на фоні глибоких мембрано-деструктивних змін, які призводять до вимивання антиоксидантів неферментної природи та вичерпання головного субстрату - ненасичених ЖК.

У стадії ремісії жирнокислотний спектр найбільш близький до контрольних значень, за виключенням перерозподілу в концентраціях ЖК із 18 вуглеродними атомами: зниженням концентрації стеаринової та підвищенням лінолевої кислот, внаслідок чого змінилися й сумарні показники насиченості в бік деякого її зниження. Разом з тим вміст МДА визначається значеннями досить близькими до контрольних, тому пов'язувати зміни спектру ЖК з активністю ПОЛ у даному випадку немає підстав. Якщо врахувати, що демієлінізація при РС - постійно

перебігаючий процес з різним вираженням, можна говорити про компенсований гідроліз ліпідного бішару мієліну та найбільш стабільний його стан саме в стадії ремісії. Підвищення насиченості спектру ЖК ліпідів плазми та збільшення концентрації МДА при спонтанному окисленні відповідно до збільшення ступеня важкості процесу, очевидно, відображує більш тяжке ураження ліпідної частини мембрани при вищій клінічній стадії захворювання.

Підвищення вмісту ПНЖК у плазмі крові хворих на РС після лікування може свідчити про покращання функціональності мієлінової мембрани. Разом з тим відсутність змін концентрації МДА при прогресуючому перебігу захворювання очевидно пов'язана з певною інертністю процесів ліпідного бішару мієліну та необхідністю «прибирання» зруйнованих мембранних структур, в якій беруть участь процеси ПОЛ [4]. Проміжок часу між двома дослідженнями показників ліпідного обміну до і після лікування (2-3 тиж) занадто малий як для об'єктивної оцінки результатів лікування, так, мабуть, і для самих змін у нервовій системі. Тому можна говорити про необхідність продовження відновлюючого реабілітаційного курсу при прогресуванні захворювання, включаючи антиоксидантні препарати рослинного походження, які мають адаптогенне значення. Підвищення концентрації МДА до рівня контрольних значень у плазмі крові хворих в стадії загострення після лікування напевно відображає динаміку до нормалізації вуглеводного та ліпідного обмінів, підвищення окислювально-відновних процесів у мієліні, перерозподілу жирнокислотного фонду в середовищі мієлін - ліквор - кров, створення умов для більш повноцінного використання субстратів окислення - ненасичених ЖК, і тим самим - підвищення концентрації МДА. Очевидно, це свідчить про зменшення розпаду ліпідного бішару мієліну і початок ремісії РС.

Таким чином, можна, відмітити, що проведені дослідження хворих на РС дозволили виявити особливості ліпідного обміну та стану ПОЛ, які характеризуються підвищенням ліполізу та насиченості жирнокислотного спектру ліпідів плазми крові, активацією спонтанного ПОЛ. Показана залежність перерахованих вище особливостей від функціонального стану ліпідного бішару мієліну, що зумовлює перебіг та стадію захворювання, а також тяжкість ураження нервової системи при РС. Обстеження після лікування виявили наявність позитивної динаміки показників ліпідного обміну, які свідчать про досягнення більшої функціональності ліпідного бішару мієліну. В стадії загострення необхідно застосовувати препарати, які посилюють окислювально-відновні процеси дихального ланцюга, стабілізатори мембран, біостимулятори; при прогресуючому перебігу захворювання потрібний досить пролонгований курс антиоксидантної терапії.

L.I.Sokolova, N.M.Yurzenko, T.S.Bryuzgina

LIPOPEROXIDATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Questions of lipid metabolism in patients with multiple sclerosis are considered in the light of byomembrane (myelin) pathology. The results

of the study of the lipids fatty acids spectrum in the blood plasma and the secondary product of their spontaneous and NADPH-dependent peroxidation, malonic dialdehyde, are stated. The dependence of changes in saturation of fatty acids spectrum and dialdehyde concentrations on the stage and heaviness of the multiple sclerosis is shown. Certain dynamics of lipid metabolism indices as a result of treatment was found. The authors also give some recommendations as to the use of drugs at various stages of the disease.

A.A.Bogomoletz National Medical University, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрагамович О.О., Павловский М.П., Виговський В.П. та ін. Диференційована оцінка стану перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих у віддаленому періоді після резекції шлунка // Лікар. справа. - 1994. - № 3-4. - С. 72-75.
2. Александровский Ю.А., Поюровский М.В., Незнамов Г.Г. Неврозы и перекисное окисление липидов. - М.: Наука, 1991. - 141 с.
3. Бадалян Л.О., Гриню Л.П., Исламова И.Б. и др. О патологии мембран при миодистрофии человека // Журн. невропатологии и психиатрии. - 1985. - 85, № 11. - С. 1631-1633.
4. Болдырев А.А., Котелевцев С.В., Ланио М. Введение в биомембранологию: Учеб. пособие. - М.: Изд-во Моск. ун-та, 1990. - 208 с.
5. Брюзгина Т.С., Кравченко Э.Я., Дониш А.В. Газохроматографическое определение жирных кислот фосфолипидов и свободного холестерина в одной пробе // Лаб. дело. - 1991. - № 9. - С. 18-19.
6. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с.
7. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. - Л.: Медицина, 1978. - 296 с.
8. Гусев Е.И., Аристов Р.А., Савина Н.Г. и др. Клинико-электрофизиологические, иммунологические и биохимические исследования больных рассеянным склерозом // Журн. невропатологии и психиатрии. - 1983. - № 2. - С. 14-20.
9. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. - М.: Изд-во ин-та биомед. химии РАМН, 1995. - 271 с.
10. Олешкевич Ф.В., Федулов А.С., Гаврилов В.Б. Перекисное окисление липидов в крови и спинно-мозговой жидкости у больных с черепно-мозговой травмой // Журн. вопросы нейрохирургии. - 1983. - № 5. - С. 35-40.
11. Промыслов М.Ш., Левченко Л.И., Демчук М.Л., Мякота А.Е. Исследование перекисного окисления липидов ликвора у больных с артериальными аневризмами головного мозга // Там же. - 1991. - № 3. - С. 27-29.
12. Роговина Н.И., Хохлов А.П. Особенности обмена продуктов перекисного окисления липидов у больных рассеянным склерозом // Журн. невропатологии и психиатрии. - 1980. - № 5. - С. 696-700.
13. Скочій П.Г., Король Г.М., Тимочко М.Ф. Особливості перекисного окислення ліпідів у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу // Лікар. справа. - 1992. - № 6. - С. 94-96.
14. Хонджариан О.А., Завалишин И.А., Невская О.М. Рассеянный склероз. - М.: Медицина, 1987. - 256 с.
15. Calabrese V., Raffaele R., Cosentino E., Rizza V. Changes in cerebrospinal fluid levels of malondialdehyde and glutathione reductase activity in multiple sclerosis // Int. J. Clin. Pharmacol. Res. - 1994. - 14, № 4. - P. 119-123.
16. Fisher M., Johnson M.H., Natale A.M., Levine P.H. Linoleic acid levels in white blood cells, platelets, and serum of multiple sclerosis patients // Acta neurol. scand. - 1987. - 76, № 4. - P. 241-245.
17. Navarro X., Segura R. Red blood cell fatty acids in multiple sclerosis // Ibid. - 1989. - 79, № 1. - P. 32-37.

Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця,
Київ

Матеріал надійшов
до редакції 21.11.96