

УДК 617.547

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗНОЙ И ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗНОЙ СИСТЕМ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

© 2006 Е.Ю. Жук¹, О.Г. Яковлев, А.В. Яшков, А.В. Чебыкин²,
А.А. Девяткин³, О.И. Лопырева⁴

В этой работе изучено состояние гуанилатциклазной мессенджерной системы и лактатдегидрогеназной системы сыворотки крови пациентов с патологией опорно-двигательной системы и пациентов группы контроля. Показано участие этих систем организма в физиологии и патологии опорно-двигательной системы. На этой основе предложен патогенетический метод лечения заболеваний опорно-двигательной системы

1. Актуальность проблемы

Остеохондроз позвоночника — это хроническое заболевание, в большинстве случаев возникающее и развивающееся в среднем возрасте и прогрессирующее среди лиц старших возрастных групп населения [8]. Оно относится к ряду деструктивно-дистрофических заболеваний опорно-двигательной системы, имеющих высокую медико-социальную значимость и оказывающих существенное влияние на качество жизни пожилого человека [6]. На сегодняшний день остеохондроз позвоночника имеет неуклонную тенденцию к увеличению частоты встречаемости у гериатрических пациентов [12, 15].

Совершенствование и развитие профилактики и высоких технологий комплексного лечения больных остеохондрозом позвоночника позволило достичь высоких функциональных результатов у пролеченных пациентов [10]. Однако многие вопросы восстановительного лечения гериатрических пациентов с остеохондрозом позвоночника остаются открытыми. Роль патофизиологических механизмов сосудистых нарушений при данном заболевании изучена недостаточно, что не дает

¹Жук Елена Юрьевна, Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159.

²Яковлев Олег Григорьевич, Яшков Александр Владимирович, Чебыкин Андрей Вячеславович, Самарский государственный медицинский университет, 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

³Девяткин Анатолий Анатольевич, Самарский медицинский институт "РЕАВИЗ" 443001, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 227.

⁴Лопырева Ольга Ивановна, Российский НИИ геронтологии, 129226, Россия, г. Москва, ул. 1-я Леонова, 16.

возможности в полной мере проводить действенные патогенетически ориентированные лечебные мероприятия, направленные на стабилизацию патологического процесса [9, 18, 20].

В настоящее время внимание специалистов восстановительной медицины и гериатров направлено на изучение перспективных возможностей метода апитоксинотерапии, в основе которого лежит многогранное действие апитоксина (секрета специальных желез рабочих пчел) на организм пациента [5, 14, 24]. Известно, что апитоксинотерапия, применяемая в комплексном лечении, способствует улучшению состояния пациентов различного профиля: в гериатрической кардиологии, при хронической церебро-васкулярной недостаточности, в клинике внутренних болезней [13, 27]. Тем не менее, по проблеме апитоксинотерапии остеохондроза позвоночника в гериатрической практике имеются лишь единичные сообщения. Однако, сведения по оценке клинической эффективности апитоксинотерапии в комплексном лечении остеохондроза позвоночника у пожилых пациентов на основе принципов научнообоснованной гериатрической практики в доступной нам литературе не встретились. Учитывая высокую медико-социальную значимость и необходимость разработки целенаправленных мероприятий по стабилизации данного заболевания у пожилого контингента населения, научное обоснование и оптимизацию восстановительного лечения остеохондроза позвоночника в свете применения метода апитоксинотерапии является актуальной проблемой настоящего времени.

Основными показаниями к применению апитоксинотерапии в вертеброгериатрической практике являются заболевания опорно-двигательной системы (остеохондроз позвоночника с болевым нейрососудистым или радикулярным синдромами — патогенетическое действие; последствия травм позвоночника и спинного мозга, последствия переломов — симптоматическое действие [4].

Это свидетельствует о том, что на сегодняшний день накоплен большой объем информации об апитоксинотерапии и молекулярных механизмах действия апитоксина на организм пациента. Однако, в научной литературе отсутствуют сообщения о влиянии апитоксинотерапии в комплексном лечении остеохондроза позвоночника на одну из важнейших нейрорегуляторных систем организма — гуанилатциклазную мессенджерную систему, ключевым звеном которой является молекула оксида азота — NO.

Оксид азота является действующим компонентом эндотелиального фактора EDRF (Endothelium derived relaxation factor), который входит в состав активаторов растворимой формы гуанилатциклазы — одного из ключевых ферментов гуанилатциклазной мессенджерной системы [1, 17, 25]. Роль оксида азота в этой системе заключается в том, что при взаимодействии с гемом гуанилатциклазы молекула нитрорадикала способствует быстрому образованию вторичного мессенджера — циклического гуанозинмонофосфата, большинство эффектов которого опосредовано через ц-ГМФ-зависимую протеинкиназу, именуемую протеинкиназой G [2, 21].

Как установлено, сама молекула оксида азота весьма лабильна — период ее полураспада составляет всего несколько секунд. Этим обстоятельством объяснимы определенные технические трудности изучения уровня данного соединения в биологических жидкостях [3, 19]. Поэтому в целях изучения многогранного действия оксида азота на физиологические и патологические процессы, протекающие в организме, в настоящее время определяют содержание единственного субстрата его синтеза — аминокислоты L-аргинин, что дает возможность судить об интенсивности процессов биосинтеза нитрорадикала [6, 16, 23, 26].

Литературные данные свидетельствуют также о том, что определенную роль в патогенетических механизмах заболеваний и травм опорно-двигательной системы играет один из ключевых ферментов гликолитического пути превращения углеводов, катализирующий обратимую реакцию превращения пирувиноградной кислоты в молочную — лактатдегидрогеназа [1, 11].

По мнению исследователей, данный фермент отражает специфику окислительно-восстановительных процессов в клетке. Известно, что в клетках, содержащих 1 и 2 изоферменты лактатдегидрогеназы, имеет место высокий уровень аэробного обмена, а в клетках с преобладанием 4 и 5 изоферментов отмечается сдвиг метаболических процессов в анаэробную сторону [28]. Лактатдегидрогеназная реакция является наиболее оптимальной моделью для изучения процессов аэробного и анаэробного обмена [9,22].

Несмотря на то, что лактатдегидрогеназа является достаточно изученным ферментом, в литературе отсутствуют данные об изоэнзимном распределении этого ключевого фермента энерго-пластического метаболизма в процессе комплексного лечения остеохондроза позвоночника с применением метода апитоксинотерапии, что определяет значимость дальнейшего научного поиска в этом направлении.

2. Методика апитоксинотерапии

Перед началом курса апитоксинотерапии обязательными являются всесторонний сбор анамнеза, клиническое исследование периферической крови, общий анализ мочи и биологические пробы [14]. Биологическую пробу проводили в два этапа. На первом этапе осуществляли ужаление одной рабочей пчелой в поясничной области (область проекции надпочечника), оставляли жало на несколько секунд, затем извлекали его. На следующий день проводили анализ периферической крови на содержание эозинофилов и общий анализ мочи на протеинурию и глюкозурию. На третий день проводили вторую биологическую пробу — осуществляли ужаление одной рабочей пчелой в поясничной области, но жало извлекали не сразу, а через 1 минуту. При проведении биологических проб на чувствительность к апитоксину обращали особое внимание на местную реакцию в зоне ужаления. Если в этом месте образовывалась папула более 5 см в диаметре — это свидетельствовало о гиперчувствительности пациента, если папула вообще отсутствовала — о сниженной чувствительности. У подавляющего большинства пациентов образовывалась папула до 5 см в диаметре с ровными краями. У лиц с повышенной и пониженной местной реакцией на апитоксин данный вид лечения следует проводить с особой осторожностью.

Если после двух биологических проб на чувствительность к апитоксину количество эозинофилов в периферической крови было в пределах нормы, а также отсутствовали протеинурия и глюкозурия, начинали курс апитоксинотерапии.

Максимальное количество ужалений рабочими пчелами за весь курс лечения составляло до 150 раз, максимальное за сеанс — 5–7. Апитоксинотерапию проводили через день, но не реже 2 раз в неделю, от сеанса к сеансу количество ужалений постепенно увеличивая на 1–2. После лечебного сеанса пациент находился в поле зрения врача в течение 30–35 минут, так как в этот промежуток времени могли появляться слабо выраженные аллергические реакции.

3. Основные результаты и их обсуждение

С целью исследования эффективности комплексного лечения остеохондроза позвоночника нами изучен уровень аминокислоты L-аргинин, являющейся субстратом биосинтеза молекулы оксида азота (NO), — одного из основных компонентов гуанилатциклазной мессенджерной системы межмолекулярных взаимодействий, а также определено изоэнзимное распределение лактатдегидрогеназы сыворотки крови, отражающее специфику окислительно-восстановительных процессов в клетке.

Полученные в ходе исследования результаты показали, что у пациентов с остеохондрозом позвоночника в стадии обострения (основная группа) и получавших комплексное лечение по этому поводу имеет место более высокий уровень L-аргинина в начале наблюдения и в первые 6 месяцев наблюдения, чем у пациентов с остеохондрозом позвоночника в стадии ремиссии (группа сравнения). Начиная с периода 12 месяцев от начала комплексного лечения остеохондроза позвоночника происходит снижение данного показателя как у пациентов, получавших стандартное комплексное лечение (подгруппа 1 основной группы), так и у больных остеохондрозом позвоночника, которым проводилась апитоксинотерапия (подгруппа 2 основной группы), до уровня этого показателя в группе сравнения, причем более выраженные положительные сдвиги выявлены при использовании метода апитоксинотерапии ($p \leq 0,01$).

При анализе изоэнзимного распределения лактатдегидрогеназы сыворотки крови получены следующие результаты. Соотношение ЛДГ 1–3/ЛДГ 4–5 у пациентов группы сравнения соответствует значению 5,6. У пациентов основной группы значение этого показателя на 45% меньше. Это обстоятельство обусловлено тем, что имеет место увеличение ЛДГ 4 в 1,5 раза, а ЛДГ 5 в 2 раза в основной группе, чем в группе сравнения, что свидетельствует о сдвиге метаболических процессов в анаэробную сторону в фазе обострения заболевания.

В течение 1, 6, 12 и 18 месяцев происходит постепенная нормализация распределения изоэнзимов лактатдегидрогеназы к 24 месяцу от начала наблюдения и комплексного лечения.

Соответствие изоэнзимного распределения значениям группы сравнения более выражено в подгруппе 2 ($p \leq 0,01$), показатель ЛДГ 1–3/ЛДГ 4–5 соответствует уровню 6,0 ($p \leq 0,05$).

Таким образом, восстановительное лечение остеохондроза позвоночника с применением метода апитоксинотерапии статистически достоверно оказывает патогенетическое влияние на нормализацию биохимических сдвигов в гуанилатциклазной мессенджерной системе и лактатдегидрогеназной системе.

Литература

- [1] Березов, Т.Т. Биологическая химия / Т.Т.Березов, Б.Ф.Коровкин М.: Медицина, 1998.
- [2] Ванин, А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А.Ф.Ванин // Вестн. РАМН. 2000. №4. С. 3–5.
- [3] Гомазков, О.А. Оксид азота и патогенез эндотелиальных дисфункций / О.А.Гомазков // Пептиды в кардиологии. М., 2000. С. 109–114.

- [4] Густов, А.В. Немедикаментозное лечение болей в спине у пожилых / А.В. Густов, Е.А. Анипенко, Л.М. Анисимова // Первый Российский съезд геронтологов и гериатров. Самара, 1999. С. 87.
- [5] Давыдкин, Н.Ф. Апифизиотерапия — новое направление / Н.Ф. Давыдкин, Т.Н. Кондратьева // Пчеловодство. 2000. №5. С. 55–56.
- [6] Компьютерные технологии математического анализа медико-биологических данных (научно-обоснованная гериатрическая практика): монография / А.А. Девяткин [и др.]. М.: ГУ "Российский НИИ геронтологии Минздрава РФ", 2005. С. 110.
- [7] Девяткин, А.А. Патологические механизмы повреждения клетки / Руководство по геронтологии / А.А. Девяткин, И.В. Малов; под редакцией академика РАМН, проф. В.Н. Шабалина. Москва.: Цитадель-трейд, 2005. С. 648.
- [8] Котельников, Г.П. Деструктивно-дистрофические изменения костей и суставов / Руководство по геронтологии / Г.П. Котельников; под редакцией академика РАМН, профю В.Н. Шабалина. М.: Цитадель-трейд, 2005. С. 560–567.
- [9] Котельников, Г.П. Профессиональные заболевания опорно-двигательной системы от функционального перенапряжения: монография / Г.П. Котельников, В.В. Косарев, В.В. Аршин. Самара, 1997.
- [10] Особенности возникновения вертеброортопедической патологии на производстве: материалы III Всероссийского конгресса "Профессия и здоровье" / Г.П. Котельников [и др.]. М., 2004. С. 113–114.
- [11] Котельников, Г.П. Гравитационная терапия: монография / Г.П. Котельников, А.В. Яшков. М.: Медицина, 2003.
- [12] Краснов, А.Ф. Ортопедия / А.Ф. Краснов, Г.П. Котельников, К.А. Иванова. Самара, 1998. С. 307–323.
- [13] Крылов, В.Н. Общие вопросы апитерапии пчелиным ядом / В.Н. Крылов // Пчелиный яд. Нижний Новгород, 1995. С. 175–176.
- [14] Лудянский, Э.А. Пчелиный яд / Э.А. Лудянский // Апитерапия: руководство. Вологда, 1994. С. 24–40.
- [15] Попелянский, Я.Ю. Позвоночный остеохондроз — болезнь антигравитационного приспособления взрослого (постхордального) человека / Я.Ю. Попелянский // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 2000. №7. С. 65–66.
- [16] Реутов, В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала / В.П. Реутов // Вестн. РАМН. 2000. №4. С. 35–41.
- [17] Different plasma levels of nitric oxide in arterial and venous blood / E. Cicinelli [et al.] // Clin. Physiol. 1999. Vol. 19(5). P. 440–442.
- [18] Cohen, R.I. Low back pain, part I: primary care work up of acute and chronic symptoms / R.I. Cohen // Geriatrics. 2001. Vol. 56. P. 26–37.
- [19] Interleukin-1-beta increases arginine accumulation and activates the citrulline-NO cycle in rat pancreatic beta cells / M. Flodstrom [et al.] // Cytokine. 1999. Vol. 11. P. 400–407.
- [20] Gallagher, R.M. Chronic pain: sources of late life pain and risk factor for disability / R.M. Gallagher // Geriatrics. 2000. Vol. 55. P. 40–47.
- [21] A pivotal role of nitric oxide in endothelial cell dysfunction / M.S. Goligorsky [et al.] // Acta Physiol. Scand. 2000. Vol. 168(1). P. 33–40.
- [22] Guttler, F. Cellular compartmentalization of lactate dehydrogenase isoenzymes / F. Guttler, J. Claussen // Enzymol. biol. clin. 1967. Vol. 8(6). P. 456.

- [23] Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation / R. Hambrecht [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 35(3). P. 706–713.
- [24] Effect of mellitin on the Central Nervous System / I. Ishay [et al.] // Toxicol. 1975. Vol. 13(4). P. 277–283.
- [25] Li, H. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease / H. XLi, U. Forstermann // J. Pathol. 2000. Vol. 190(3). P. 244–254.
- [26] Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase reduces angiotensin II-induced endothelial dysfunction / H. Nakane [et al.] // Hypertension. 2000. Vol. 35(2). P. 595–601.
- [27] Spoorri, P.E. Apamin from Bee Venom. Effects of the neurotoxin on subcellular particulates of nonnal cultures / P.E. Spoorri, J. Jentsih, P. Glas // Febs later. 1975.
- [28] The electrophoretic separation of lactat dehydrogenase isoenzymes and their studies in clinical medicine / W. Starkweather // J. Lab. Clin. Med. 1966. Vol. 66(2). P. 329–332.

Поступила в редакцию 29/V/2006;
в окончательном варианте — 29/V/2006.

PHYSIOLOGICAL ROLE OF GUANILATCYCLIC MESSENGERS AND LACTATDEHYDROGENASE SYSTEMS IN PATHOGENESIS OF DISEASES OF BASIC-IMPELLENT SYSTEM OF THE ELDERLY

© 2006 E.Y. Zhuk⁵ O.G. Yakovlev, A.V. Yashkov, A.V. Chebikin⁶
A.A. Devyatkin⁷ O.I. Lopireva⁸

In this study the condition of guanilatcyclic messengers and lactatdehydrogenase systems of whey of blood serum of patients with a pathology of basic-impellent system and patients of the control group is discussed. Effect of these systems of an organism on physiology and pathology of basic-impellent system is shown. On this basis the pathogenetic method of treatment of diseases of basic-impellent system is proposed.

Paper received 29/V/2006.
Paper accepted 29/V/2006.

⁵Zhuk Elena Yur'evna, Samara Regional Clinical Hospital, 443095, Samara, Tashkentskaya Str., 159.

⁶Yakovlev Oleg G., Yashkov Alexander Vladimirovich, Chebikin Andrey Vyacheslavovich, Samara State Medical University, 443099, Samara, Chapaevskaya Str., 89.

⁷Devyatkin Anatoly Anatol'evich, Samara Medical Institute "REAVIZ", 443001, Samara, Chapaevskaya Str., 227.

⁸Lopireva Olga Ivanovna, Russian Scientific Research Institute of Gerontology, 129226, Moscow, 1-st Leonova Str., 16.