

© С. Б. Павлов, Н. М. Бабенко, М. В. Кумечко

УДК 577: [616-018. 2:616-092]

С. Б. Павлов, Н. М. Бабенко, М. В. Кумечко

РОЛЬ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В ОБОДОЧНОЙ КИШКЕ

Харьковская медицинская академия последипломного образования (г. Харьков)

Публикация является фрагментом научно-исследовательской работы Харьковской медицинской академии последипломного образования «Роль системы соединительной ткани в патогенезе специфических и неспецифических заболеваний», № гос. регистрации 0108U002122.

Вступление. Соединительная ткань (СТ) составляет основу всех органов и систем организма, определяя его морфологическую и функциональную целостность. Структурно-функциональные компоненты СТ активно участвуют в воспалительных, деструктивных и защитных процессах при различных острых и хронических патологических состояниях. Основными клетками СТ являются фибробласты, которые продуцируют коллаген и гликозаминогликаны, регулируют метаболизм и поддерживают гомеостаз СТ [3]. В очаге воспаления наряду с биосинтезом происходит катаболизм коллагена, который обеспечивается коллагеназо- и эластазоподобными ферментами фибробластов, макрофагов, нейтрофилов и др. [7]. Нарушение функций фибробластов лежит в основе хронических эрозивно-язвенных процессов [4]. Поэтому в настоящее время особое внимание уделяется изучению метаболизма СТ у больных различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

Одним из показателей, используемых для изучения процессов обмена СТ, является уровень оксипролина в сыворотке крови, адекватно отражающий интенсификацию процесса коллагенообразования [11]. Оксипролин – аминокислота, являющаяся специфической составной частью коллагена. При разрушении коллагена оксипролин высвобождается в кровоток как в свободном виде, в составе олигопептидов, так и в полипептидной форме, в которой он не может повторно использоваться для синтеза белка. В крови оксипролин может находиться в свободном, пептидно- и белковосвязанном виде. Уровень свободного оксипролина (СОП) в сыворотке крови отражает процессы деградации коллагена [12], уровень белковосвязанного оксипролина (БСОП) – процессы биосинтеза коллагена [10]. Литературные данные о содержании пептидносвязанного оксипролина (ПСОП) не имеют однозначной интерпретации [2]. Считается, что содержание ПСОП отражает одновременно степень распада и синтеза коллагена. О скорости биологического

оборота этого белка свидетельствует величина соотношения ПСОП/СОП [6]

В качестве маркера тяжести патологического процесса ободочной кишки нами был использован раково-эмбриональный антиген (РЭА). Этот антиген является продуктом аномальной экспрессии генома, при которой активируется ряд метаболических особенностей, свойственных организму человека лишь на этапе эмбриогенеза. Т. е. клетка приступает к синтезу белковых молекул, который ранее был заблокирован или характеризовался минимальной активностью [1]. Продукция РЭА подавляется после рождения, поэтому в сыворотке крови здоровых взрослых людей он практически не обнаруживается, равно как и в других биологических жидкостях. В очень малых количествах РЭА может присутствовать в ткани кишечника, поджелудочной железы и печени здоровых взрослых людей. Попытки использования РЭА как маркера онкопатологии не принесли ожидаемых результатов. Этот антиген не является абсолютным тестом на наличие или отсутствие злокачественной опухоли [8]. Лишь в некоторых случаях его используют для мониторинга течения и эффективности лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), молочной железы, легких. В то же время известно, что уровень РЭА в крови здоровых курильщиков повышен примерно в два раза. При этом также повышен и риск заболеваний легких [9]. Повышение уровня этого маркера наблюдалось и при других заболеваниях, в том числе и при заболеваниях ЖКТ [13]. По всей видимости, именно свойство данного показателя реагировать на воспалительный, а не только на опухолевый процесс, сделало его неэффективным для диагностики онкопатологии. И эта же особенность делает его пригодным для индикации нарушений в экспрессии генома клеток, вовлеченных в воспалительный процесс или подверженных воздействию каких-либо вредных факторов.

Цель исследования – изучение влияния особенностей обмена соединительной ткани на развитие патологического процесса в ободочной кишке.

Объект и методы исследования. Было обследовано 250 человек, которые были разделены на 5 групп по 50 человек каждая. Группы были сформированы таким образом, чтобы тяжесть патологического процесса в ободочной кишке и риски для здоровья возрастали от группы 1 к группе 4.

К 1 группе были отнесены лица, страдающие колитом, длительность заболевания у которых составляет 1–2 года, а специализированное лечение даёт быстрый эффект. К группе 2 были отнесены больные, страдающие более 2-х лет вышеуказанным видом патологии, с частыми обострениями и недостаточно эффективными результатами лечения. К группе 3 были отнесены лица осложненным течением заболевания, в том числе полипами толстого кишечника и прямой кишки. При этом консервативная терапия была малоэффективна. Группа 4 была представлена больными с онкопатологией ободочной кишки. Группа 5 (контрольная) состояла из 50 практически здоровых лиц, у которых на момент обследования не было выявлено заболеваний ЖКТ.

Определение уровня СОП, ПСОП БСОП в сыворотке крови проводили по методу П. Н. Шараева [5], основанному на определении оптической плотности красного хромогена, получаемого в результате окисления молекулы оксипролина хлорамином Б и конденсации продуктов его окисления с парадиметиланинобензальдегидом. Использовали реактивы квалификации х. ч. и ч. д. а. Для приготовления калибровочного раствора оксипролина использовали реактивы Pierce (Голландия). Полученные результаты выражали в мкмоль/л. Уровень РЭА определяли в сыворотке крови методом ИФА с использованием реактивов «Hoffmann-La Roche» (Швейцария). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета Statistica 6. 0.

Результаты исследований и их обсуждение.

При исследовании содержания РЭА в сыворотке крови наблюдалось его увеличение относительно контроля во всех группах. Достоверные различия по сравнению с показателями в контрольной группе наблюдались в группах 2, 3 и 4, где содержание РЭА было выше в 10,6; 11,3 и 29 раз соответственно ($p < 0,001$ во всех случаях) (табл.). Т. е. с увеличением тяжести патологического процесса в ободочной кишке наблюдалось увеличение уровня РЭА в сыворотке крови.

При исследовании содержания метаболитов СТ в сыворотке крови было обнаружено, что уровень СОП увеличивался во всех группах в зависимости от тяжести воспалительного процесса в ободочной кишке. При этом достоверные различия по сравнению с контролем наблюдались в группах 2, 3 и 4, где содержание СОП было выше на 19%, 44% и 57% по

сравнению с контролем соответственно ($p < 0,001$ во всех случаях).

Аналогичная тенденция наблюдалась при определении ПСОП в сыворотке крови. Его уровень достоверно возрастал в группах 2, 3, 4 по сравнению с показателями в контрольной группе – в 2,5; 3,6 и в 3,9 раза соответственно ($p < 0,001$).

Уровень БСОП достоверно повышался в группах 2, 3 и 4 по сравнению с контролем – на 38%, 80% и 60% соответственно ($p < 0,001$). При этом наблюдалась следующая тенденция: с увеличением тяжести патологического процесса в ободочной кишке содержание БСОП увеличивалось в группах 1-3 с небольшим его снижением в группе 4 по сравнению с группой 3.

В группе 1 соотношение ПСОП/СОП незначительно отличалось от показателя в контрольной группе. В группах 2 и 3 отношение ПСОП/СОП увеличивалось по сравнению со значением показателя в контрольной группе в 2,1 и 2,5 раз соответственно. В группе 4 величина этого индекса существенно не отличалась от значений ПСОП/СОП в группе 3.

Как указывалось выше, уровень СОП в сыворотке крови отражает интенсивность распада коллагена [12], содержание ПСОП – одновременно степень распада и биосинтеза [2], а уровень БСОП – процесс синтеза коллагена [10]. Наши исследования подтверждают литературные данные о том, что воспаление характеризуется активизацией образования и распада коллагена. Эти процессы закономерно отражаются в повышении уровней СОП, ПСОП и БСОП в сыворотке крови в группах 1-4. В группе 4 при увеличении концентрации СОП и ПСОП, происходит небольшое снижение уровня БСОП. Такое ассиметричное изменение показателей синтеза и распада коллагена может свидетельствовать о вовлеченности в патологический процесс системы СТ и/или о нарушениях ее нормальной реактивности в группе с тяжелой патологией. Увеличение показателя ПСОП/СОП у пациентов 2-4 групп по сравнению с контролем позволяет говорить об активации коллагенового синтеза и его превалировании над распадом. Полученные результаты свидетельствуют об активно идущем фиброзно-склерозирующем процессе у обследуемых пациентов. Соотношение ПСОП/СОП < 1 наблюдается в группе 1. Возможно, это связано с тем, что при локальном поверхностном воспалении и незначительном объеме

Таблица

Содержание РЭА и метаболитов соединительной ткани в сыворотке крови

Группа обследованных	РЭА, нг/мл	СОП, мкмоль/л	ПСОП, мкмоль/л	БСОП, мкмоль/л	ПСОП/СОП
Контроль	1,696±0,15	12,017±0,36	8,717±0,16	97,202±3,08	0,73
Группа 1	3,284±0,42	13,553±0,31	10,629±0,76	103,254±3,63	0,78
Группа 2	18,041±1,36*	14,284±0,4*	22,033±0,77*	134,535±5,07*	1,54
Группа 3	19,086±0,85*	17,354±0,71*	31,071±1,17*	174,661±9,19*	1,79
Группа 4	49,263±5,95*	18,856±0,85*	33,614±1,15*	155,729±8,18*	1,78

Примечание: * - различия достоверны в сравнении с контролем, $p < 0,001$.

пораженной (воспаленной) ткани в процесс не вовлекается система СТ в целом, при этом существенных отклонений от состояния равновесия в системе СТ между процессами деградации и синтеза коллагена не происходит. В пользу такого предположения свидетельствует также незначительное увеличение концентрации РЭА в группе 1. По всей видимости, клетки с аномальной (патологической) перестройкой экспрессии генома по эмбрионально-клеточному типу локализованы в очаге воспаления и находятся под контролем иммунной системы. Однако при увеличении тяжести и распространенности патологического процесса (группы 2-4) наблюдается нарушение этого равновесия. В этом случае заболевание принимает системный характер, в процессе которого происходят нарушения в физиологической системе СТ и вовлекаются другие органы и системы организма.

Обнаруженная нами положительная статистически значимая корреляция между уровнем РЭА и

метаболитами СТ ($p < 0,05$) подтверждает вышеописанные предположения. Причем все показатели коррелируют с тяжестью процесса, которая возрастает от группы 1 к группе 4.

Выводы. Соединительная ткань существенным образом вовлечена в патологические процессы в ободочной кишке. Интенсивность воспалительного процесса связана с увеличением скорости биологического оборота коллагена и преобладанием процессов его распада над биосинтезом. Содержание свободного, пептидно-связанного и белково-связанного оксипролина в сыворотке крови коррелирует с содержанием ракового-эмбрионального антигена, при этом исследуемые показатели повышаются с увеличением тяжести и распространенности патологического процесса в ободочной кишке.

Перспективы дальнейших исследований. В дальнейшем планируется исследование обменных процессов соединительной ткани в других органах желудочно-кишечного тракта.

Литература

1. Копнин Б. П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза / Б. П. Копнин // Биохимия. – 2000. – Т. 65. – С. 5-33.
2. Корепанов А. М. Особенности метаболизма коллагена при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А. М. Корепанов, А. Е. Шкляев, П. Н. Шараев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 5. – С. 14-16.
3. Серов В. В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
4. Ультроструктурные особенности фибробластов слизистой оболочки желудка при длительно не рубцующейся язве / А. С. Логинов [и др.] // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1996. – № 4. – С. 33-38.
5. Шараев П. Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови / П. Н. Шараев // Лабораторное дело. – 1990. – № 5. – С. 283-285.
6. Шараев П. Н. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани / П. Н. Шараев, В. Г. Иванов, В. И. Рябов // Методические рекомендации МЗРФ. – Ижевск, 1990. – 14 с.
7. Diegelmann RF. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing / RF. Diegelmann, MC. Evans // Frontiers in Bioscience. – 2004. – Vol. 9. – P. 283-289.
8. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? / MJ. Duffy // Clin Chem. – 2001. – Vol. 47(4). – P. 624-630.
9. Lokich JJ. Plasma CEA levels in small cell lung cancer. Correlation with stage, distribution of metastases, and survival. / JJ. Lokich // Cancer. – 1982. – Vol. 50(10). – P. 2154-2156.
10. Marshall WJ. Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects / WJ. Marshall, SK. Bangert. – Elsevier Health Sciences, 2008. – 986 p.
11. McAnulty RJ. Methods for measuring hydroxyproline and estimating in vivo rates of collagen synthesis and degradation / RJ. McAnulty // Methods Mol Med. – 2005. – Vol. 117. – P. 189-207.
12. Seibel MJ. Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism: Principles and Clinical Applications / MJ. Seibel, SP. Robins, JP. Bilezikian. – Academic Press, 2006. – 920 p.
13. Tissue carcinoembryonic antigen, dysplasia, and disease duration in colonic inflammatory bowel disease / AJ. Greenstein, DK. Panvelliwalla, LB. Katz [et al.] // Am J Gastroenterol. – 1982. – Vol. 77(4). – P. 212-215.

УДК 577: [616-018. 2:616-092]

С. Б. Павлов, Н. М. Бабенко, М. В. Кумечко

РОЛЬ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В ОБОДОЧНОЙ КИШКЕ

Резюме. Соединительная ткань существенным образом вовлечена в патологические процессы в ободочной кишке. Интенсивность воспалительного процесса связана с увеличением скорости биологического оборота коллагена и преобладанием процессов его распада над биосинтезом. Содержание свободного, пептидно-связанного и белково-связанного оксипролина в сыворотке крови коррелирует с содержанием ракового-эмбрионального антигена, при этом исследуемые показатели повышаются с увеличением тяжести и распространенности патологического процесса в ободочной кишке.

Ключевые слова: соединительная ткань, метаболизм, деградация, биосинтез, коллаген, оксипролин, ободочная кишка, тяжесть патологического процесса.

УДК 577: [616-018. 2:616-092]

С. Б. Павлов, Н. М. Бабенко, М. В. Кумечко

РОЛЬ ОБМІННИХ ПРОЦЕСІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ В ОБОДОВІЙ КИШЦІ

Резюме. Сполучна тканина істотно залучена в патологічні процеси в ободовій кишці. Інтенсивність запального процесу пов'язана із збільшенням швидкості біологічного обороту колагену і переважанням процесів його розпаду над біосинтезом. Вміст вільного, пептидно-зв'язаного і білково-зв'язаного оксипроліну в сироватці крові корелює з вмістом ракового-ембріонального антигену, при цьому досліджувані показники підвищуються із збільшенням тяжкості і поширеності патологічного процесу в ободовій кишці.

Ключові слова: сполучна тканина, метаболізм, деградація, біосинтез, колаген, оксипролін, ободова кишка, тяжкість патологічного процесу.

UDC 577 [616-018. 2:616-092]

S. B. Pavlov, N. M. Babenko, M. V. Kumechko

Metabolic role of connective tissue in the development of pathological processes of varying severity in the colon

Summary. Introduction. Structural and functional components connective tissue actively participate in inflammatory, destructive and security processes at different acute and chronic pathological conditions. One of the indicators used for the study of metabolic processes connective tissue, is the level of hydroxyproline in blood serum, adequately reflecting the intensification of the process of collagen formation. The level of free hydroxyproline in serum reflects the degradation of collagen, the level of protein-bound hydroxyproline – biosynthesis of collagen. The content of peptide-bound hydroxyproline reflects both the degree of decomposition and synthesis of collagen. The rate of biological turnover of the protein indicates value of the ratio peptide bound-hydroxyproline to the free hydroxyproline. As a marker of the severity of the pathological process of the colon, we used the carcinoembryonic antigen (CEA). The property of the indicator to respond to an inflammatory, not only on the tumor process, making it ineffective for the diagnosis of cancer pathology. And this same feature makes it suitable for indicating disturbances in the expression of the genome of cells involved in the inflammatory process, or exposed to any harmful factors.

Purpose of the study. Study of the impact of exchange characteristics of connective tissue on the development of the pathological process in the colon.

Subjects and methods. We examined 250 people who were divided into 5 groups of 50 people each. Groups were formed so that the severity of a pathological process in the colon and health risks increased from group 1 to group 4. Determining the level of free hydroxyproline, peptide-bound and protein-bound hydroxyproline in serum was performed by the method of P. N. Sharaeva. CEA levels in the serum were determined by ELISA using reagents «Hoffmann-La Roche» (Switzerland).

Results and discussion. In the study of content metabolites connective tissue serum was found to have elevated levels of hydroxyproline, peptide-bound and protein-bound hydroxyproline serum of all groups depending on the severity of inflammation in the colon. This confirms the literary evidence that inflammation is characterized by the activation of the formation and decomposition of collagen. Increasing the ratio of peptide-bound hydroxyproline to the free hydroxyproline in patients with moderate to severe pathology compared with controls suggests an activation of collagen synthesis and its prevalence over the breakup. The results indicate that actively going fibro-sclerotic process of the examined patients. With increasing severity of a pathological process in the colon, an increase in CEA levels in the serum. Apparently, an increase in the severity and extent of the pathological process observed imbalance in the connective tissue and the disease takes a systemic character.

Our finding of a statistically significant positive correlation between the level of CEA and connective tissue metabolites. And all indicators correlate with the severity of the process.

Conclusions. Connective tissue substantially involved in pathological processes in the colon. The intensity of the inflammatory process associated with increased rate biological turnover of collagen processes and the predominance of its decay over biosynthesis. The content of free, peptide-bound and protein-bound hydroxyproline in serum correlates with the content of carcinoembryonic antigen, wherein the studied parameters increase with increasing severity and incidence of the pathological process in the colon.

Keywords: connective tissue, metabolism, degradation, biosynthesis, collagen, hydroxyproline, colon, the severity of the pathological process.