

УДК 612.015.3:612.751.1/2:616.7-009.1

## НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА В ХРЯЩЕВОЙ И КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ГИПОКИНЕЗИИ И ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

А. Л. Дмитриев, д. м. н., профессор

Кафедра медицинской реабилитации и немедикаментозной терапии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В статье приводятся полученные экспериментальные и клинические данные изменений метаболизма в тканях опорно-двигательного аппарата, на основании которых обосновывается теория развития дегенеративных изменений в костной и хрящевой ткани, а также возможности целенаправленной коррекции.*

**Ключевые слова:** остеопороз, остеоартроз, остеохондроз, метаболизм, гипокинезия.

*This report includes experimental and clinical data on metabolic changes in musculo-skeletal apparatus tissues. Based on these data the theory of degenerative changes development in bone and cartilage tissue and possibilities of their correction are grounded.*

**Key words:** osteoporosis, osteoarthritis, osteochondrosis, metabolism, hypokinesia.

### Актуальность

Проблема увеличения таких заболеваний опорно-двигательного аппарата как остеопороз, остеоартроз и остеохондроз приобретает все большую актуальность, что отражено в многочисленных публикациях на эту тему. Несмотря на определенные усилия специалистов разного профиля, эта проблема еще далека от разрешения, хотя в последние годы исследователи придерживаются концепции пожизненной профилактики остеопороза с периода созревания скелета для достижения максимально возможной костной ткани. На подобных принципах базируется и профилактика дегенеративно-дистрофических процессов в хрящевой ткани, которые в большинстве случаев идут параллельно [3, 6, 7].

Структурно-функциональной основой костной ткани является подверженная нейрогуморальной регуляции костная трабекула, основным формообразующим фактором для которой является вектор нагрузки.

Костная ткань является динамической системой и постоянно подвергается ремоделированию, основу которого составляют резорбция и костеобразование. Для состояния костного и хрящевого метаболизма у человека в любом возрасте чрезвычайно важное значение имеет питание, которое в данном случае является лечебно-профилактическим фактором.

Доказана тесная взаимосвязь между поступлением и участием в синтезе костной ткани белков, жиров, углеводов, витаминов, минералов, микроэлементов. При недостатке строительного материала, в том числе и гормонов анаболического действия (эстрогенов, андрогенов, соматотропина) в недостаточном количестве образуется основное вещество костей, нарушается способность к захвату кальция. Для поддержания нормального метаболизма, регенерации компонентов минерального и органического матрикса костной ткани необходимо адекватное, постоянное, комплексное снабжение аминокислотами, витаминами, минералами, микроэлементами. Регуляция движения кальция и фосфатов в организме, поддержание постоянной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в крови осуществляется паратиреоидным гормоном, кальцитонином, витамином D, которые образуют единый гомеостатический механизм регуляции метаболизма. Резорбция и новообразование кости происходит в так называемых костных ремоделирующих единицах, в состав которых входят остеобласты, остеокласты, активные мезенхимные клетки, капиллярные петли. От их количества зависит абсолютный объем кости. Строение живой кости меняется в за-

висимости от механической нагрузки. При увеличении физической нагрузки остециты повышают синтез бета-актина, остеокальцина и других факторов. Имеется корреляция плотности кости с мышечной массой, силой, и максимальным потреблением кислорода. Обратный процесс отмечается при снижении нагрузки. Таким образом функциональные особенности костных органов, характер метаболизма определяют их структуру и форму. При нарушении регуляции ремоделирования устойчивость структуры костного матрикса нарушается [2, 5, 8].

Определенное значение имеет недостаток витамина D и его метаболитов, что обуславливает и наследственная предрасположенность. Установлено, что адекватное потребление витамина D необходимо для предотвращения как остеопороза, так и остеоартроза. Даже при отсутствии клинической симптоматики нарушение метаболизма костной ткани выявляется у 28% больных остеоартрозом.

У больных остеоартрозом в возрасте 40-52 лет минеральная плотность костной ткани снижена по сравнению со здоровыми лицами. По мнению различных авторов изменение костной ткани при остеоартрозе захватывает как губчатое, так и компактное вещество кости. На состояние нервной системы больных остеоартрозом негативно влияет продолжительность патологического процесса более 10 лет. В возрасте 57-69 лет постменопаузальный остеопороз сочетается с остеоартрозом коленных суставов.

Рядом авторов обнаружено снижение минеральной плотности костной ткани у больных остеоартрозом старшего возраста по сравнению со здоровыми лицами аналогичного возраста. При этом определяется снижение синтеза и нарушение минерализации. У больных развивается также периартикулярный остеопороз костной ткани, прилегающей к суставу. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных остеоартрозом необходимо проводить профилактику остеопоротических переломов. Переломы костей у больных с остеоартрозом авторы связывают с нарушением качества костной ткани, атрофией скелетных мышц, нарушением нейромышечной координации, развитием асептических некрозов костей. Асептический некроз сопровождается у больных остеоартрозом потерей минерального и органического компонентов. Самые низкие денситометрические показатели исследователи обнаруживали у лиц с течением остеоартроза на протяжении 6-10 лет. После 10-летнего «стажа» отмечается повышение МПКТ, что объясняется такими

компенсаторными процессами, как снижение метаболизма, замедление темпов потери минерального компонента. Таким образом, проблема остеопороза и остеоартроза далека от разрешения и требует усилий различных специалистов для более эффективной профилактики и лечения данной патологии [1, 6].

Помимо других факторов, влияющих на состояние костной ткани, негативное воздействие оказывает и гипокинезия. К факторам, лежащим в основе ее влияния на организм, относят снижение нагрузки тела на опорно-двигательный аппарат, повышение экскреции кальция из организма, выпадение механизма адаптации костной ткани, замедление адаптивного ремоделирования костной ткани, торможение остеобластического гистогенеза. В развитии остеопороза при гипокинезии некоторые авторы выделяют две фазы. В первой происходит резкая потеря костной ткани (стероидная остеопения), во второй (адаптации) характерно устойчивое состояние и переход остеоидной системы на низкий функциональный уровень.

Выраженность остеопороза на фоне гиподинамии варьирует в костных структурах, а остеодистрофические явления наиболее быстро развиваются в костях, которые несут нагрузку тела. Изменения в губчатых структурах костной ткани более выражены, чем в компактных, а наиболее реактивной является губчатая костная ткань метафизов длинных трубчатых костей. В восстановительном периоде после гипокинезии также продолжается снижение минеральной плотности костной ткани, что объясняется активацией резорбции и ригидным формированием костной ткани.

Быстрое уменьшение массы трубчатой кости отмечается при повреждении спинного мозга. При тетраплегии сначала увеличивается костный обмен во всем скелете, а затем уменьшается костная масса, особенно в нижних конечностях. Костная резорбция усиливается во всех трех костных отделах: эндостальном, гаверсовом, периостальном. Это сопровождается гиперкальциемией, повышением содержания кальция, фосфата, гидроксипролина в моче, отрицательным балансом кальция и фосфора. Повышенный риск переломов характерен также при детском параличе, параплегии. Развитие остеопороза у больных неврологического профиля обуславливают психотропные средства.

Для коррекции изменений в костной ткани при гипокинезии некоторые авторы предлагают использовать комплекс лечебно-профилактических мероприятий, включающих пищевые продукты с повышенным содержанием кальция, повышение двигательной активности, ЛФК, массаж, адаптогены и др. [1, 4].

В настоящее время не вызывает сомнения актуальность комплексных исследований состояния и функционирования структур опорно-двигательного аппарата при остеопорозе и дегенеративно-дистрофических заболеваниях для более эффективной и целенаправленной коррекции происходящих изменений.

Многочисленными исследованиями ряда авторов было установлено, что гипокинезия различной продолжительности приводит к метаболическому дисбалансу на тканевом и клеточном уровнях, что обусловлено нарушением ферментативных процессов, которые регламентируют превращения аминокислот. По мнению некоторых авторов главным при гипокинезии является не наличие изменений в уровнях свободных аминокислот, а именно отсутствие стимула к их синтезу de novo [3, 6, 8].

**Целью** нашего исследования явилось определение пула свободных аминокислот в тканях опорно-двигательного аппарата в эксперименте и клинике. Модель гипо-

кинезии была выбрана в связи с тем, что ограничение двигательной активности в ряде случаев может являться пусковым фактором метаболического дисбаланса в организме, который может в дальнейшем приводить к структурным изменениям в тканях и клиническим проявлениям.

#### Методика и методы исследования

В экспериментах использовались крысы самцы массой 140-200 грамм, содержащиеся на стандартном рационе вивария. Ограничение двигательной активности опытных крыс достигалось путем помещения их в индивидуальные клетки-пеналы. Время пребывания в условиях гипокинезии составило 15 суток, что соответствует 1/50 части жизни животного. Исследование проводилось на 16 крысах, из которых 8 находились на свободном режиме вивария и составили контрольную группу.

После окончания экспериментальной гипокинезии крысы были декапитированы и осуществлялся забор крови, тканей, скелетных мышц и позвоночника. Из тканей получили безбелковые экстракты для определения фонда свободных аминокислот. Количественная и качественная идентификация аминокислот и их дериватов проводилась катионообменной хроматографией одноколоночным методом на автоанализаторе аминокислот.

#### Результаты исследования

Характеристика сдвигов в уровнях концентрации аминокислот и их производных в тканях опорно-двигательного аппарата и плазме крови крыс при гипокинезии представлена в табл. 1-3. В паравертебральной мышце статистически достоверная разница ( $P \leq 0,05$ ) концентраций выявлена у цистеина, метионина и бета-аланина. Более выраженные изменения выявлены в бедренной мышце крыс (табл. 1). Определенные изменения концентрации пула аминокислот отмечаются и в позвоночнике

**Таблица 1** – Свободные аминокислоты и их производные в бедренной мышце крыс (мкмоль/г) на свободном режиме и при гипокинезии ( $M \pm m$ )

Аминокислота	Контрольная группа n=8	Гипокинезия n=8
Цистеат	0,03±0,01	0,05±0,01
Таурин	5,13±0,86	9,49±2,69
Мочевина	0,66±0,19	0,96±0,15
Аспаргат	0,33±0,03	0,71±0,13*
Треонин	0,34±0,04	0,21±0,04*
Серин	0,34±1,06	1,06±0,15*
Глутамат	0,55±0,085	1,86±0,24*
Глутамин	0,63±0,16	1,48±0,23*
Глицин	1,74±0,14	5,98±0,78*
Аланин	0,89±0,15	1,72±0,06*
α-аминобутират	0,04±0,03	0,08±0,03
Валин	0,13±0,03	0,12±0,03
Цистеин	0,05±0,01	0,02±0,01*
Метионин	0,03±0,01	0,02±0,01
Изолейцин	0,05±0,01	0,04±0,01
Лейцин	0,06±0,02	0,08±0,02
Тирозин	0,14±0,03	0,06±0,02*
Фенилаланин	0,06±0,02	0,05±0,02
β-аланин	0,05±0,01	0,37±0,16
Этаноламин	0,49±0,08	0,69±0,21
Аммиак	2,95±0,24	4,61±0,88
Орнитин	0,03±0,01	0,04±0,01
Лизин	0,53±0,16	0,59±0,14
Гистидин	0,05±0,02	0,17±0,05*
Суммарный показатель	15,4	30,5
Среднее значение	0,6	1,3
Индекс Фишера	1,2	20,1
Отношение заменимых к незаменимым	0,4	0,3

Примечание: \* $P < 0,05$ . Суммарный показатель аминокислот увеличен в два раза и повышено значение индекса Фишера

уживотных (табл. 2).

Как результирующий показатель всех изменений в организме определялся пул аминокислот в плазме крови крысы (табл. 3).

Следует отметить, что значительное увеличение кон-

**Таблица 2** – Свободные аминокислоты и их производные в позвоночнике крыс (мкмоль/г) на своводном режиме и при гипокинезии (M±M)

Аминокислота	Контрольная группа n=8	Гипокинезия n=8
Цистеат	0,03±0,00	0,04±0,01
Таурин	6,23±0,45	4,22±0,45*
Мочевина	0,42±0,06	0,28±0,03*
Аспарат	0,61±0,05	0,55±0,05
Треонин	0,37±0,04	0,11±0,01*
Серин	0,39±0,03	0,41±0,06
Глутамат	1,40±0,12	1,65±0,28
Глутамин	0,57±0,07	0,53±0,08
Глицин	1,69±0,27	1,65±0,28
Аланин	0,59±0,10	0,54±0,09
α-аминобутират	0,05±0,00	0,03±0,01*
Валин	0,17±0,02	0,07±0,01*
Метионин	0,02±0,00	0,02±0,01
Изолейцин	0,04±0,01	0,02±0,01*
Лейцин	0,07±0,01	0,04±0,01*
Тирозин	0,09±0,01	0,04±0,01*
Фенилаланин	0,06±0,01	0,03±0,01*
β-аланин	0,13±0,02	0,12±0,04
Этаноламин	0,56±0,01	0,60±0,02
Аммиак	5,01±0,324	2,50±0,24*
Орнитин	0,02±0,01	0,01±0,01*
Лизин	0,52±0,11	0,14±0,02*
Гистидин	0,07±0,01	0,05±0,01
Суммарный показатель	19,1	13,4
Среднее значение	0,9	0,6
Индекс Фишера	1,9	1,9
Отношение заменимых к незаменимым	0,3	0,1

Примечание: \* - P<0,05. Индекс Фишера не изменился.

**Таблица 3** – Свободные аминокислоты и их производные в плазме крови крыс (мкмоль/л) на свободном режиме и при гипокинезии (M±m)

Аминокислота	Контрольная группа n=8	Гипокинезия n=8
Цистеат	11,36±1,13	13,08±2,23
Таурин	2304,36±1675	2528,32±1431
Аспарат	18,52±2,98	42,71±6,73*
Треонин	237,67±44,5	160,48±35,4*
Серин	169,34±23,6	492,42±155*
Глутамат	231,63±39,9	481,01±89,2*
Глутамин	203,54±32,0	373,22±104
α-адипинат	8,38±2,31	9,54±4,62
Пролин	99,70±24,1	191,01±75,7
Глицин	238,46±40,6	626,29±155*
Аланин	284,95±35,8	833,84±265*
α-аминобутират	19,62±1,95	30,72±15,6
Валин	153,46±17,9	289,43±59,9*
Тирозин	33,22±7,51	44,71±14,4
Фенилаланин	76,31±3,77	108,35±30,1
β-аланин	6,25±3,93	16,55±1,23*
Этаноламин	61,47±3,10	111,89±30,5
Аммиак	1301,97±389	1561,71±322
Орнитин	45,93±11,7	75,19±43,2
Лизин	178,95±35,1	290,71±88,2
Гистидин	36,34±4,13	87,31±34,9
Суммарный показатель	4803	8722
Среднее значение	200	363
Индекс Фишера	2,9	3,4
Отношение заменимых к незаменимым	0,72	0,86

Примечание: \* - P<0,05.

центрации в крови гликогенных аминокислот и их производных приводит к обогащению всего пула практически в два раза и увеличению показателя антитоксического индекса Фишера.

Определение показателей концентрации свободных аминокислот в тканях опорно-двигательного аппарата и плазме крови показало, что они могут служить диагностическим критерием изменения метаболических процессов в организме под влиянием гипокинезии.

На протяжении многолетних клинических наблюдений за больными с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями, и прежде всего такими как артрозы крупных суставов и остеохондроз позвоночника, нами было отмечено, что остеопороз костной ткани, находящейся в зоне дегенерации хрящевой ткани часто развивается как синдром указанных состояний, однако может приводить и к переломам костей.

В связи с этим была предпринята попытка проследить изменения метаболизма аминокислот при данных заболеваниях. Для этого в плазме крови у 90 больных с остеохондрозом, остеопорозом и артрозами была исследована концентрация аминокислот, а результаты сравнивали с контрольной группой, которую составили 40 здоровых добровольцев.

Результаты исследований представлены в таблице 4.

Из полученных данных можно заключить, что у данной категории больных характерным является обогащение суммарного пула аминокислот, повышение уровня этаноламина, фенилаланина и увеличение суммарного содержания серосодержащих аминокислот.

Концентрация аминокислот в плазме крови как интегральной в обмене веществ физиологической жидкости является в конечном итоге результирующей характеристикой таких процессов, как экзогенное поступление этих соединений, а также всасывания, распределения в тканях, реабсорбции и выведения белка, межклеточного обмена самих аминокислот, регламентированных реакциями переаминирования, декарбоксилирования, глюконе-

**Таблица 4** – Свободные аминокислоты и их производные (мкмоль/л) в плазме крови у больных с неврологическими проявлениями остеохондроза и контрольной группы (M±m)

Аминокислота	Плазма (больные остеохондрозом) n=90	Плазма (контрольная группа) n=40
Цистеат	32,4±1,80*	7±1
Таурин	208,6±10,2*	129±8
Мочевина	583,3±34,9*	300±30
Аспарат	26,7±3,5*	17±2
Треонин	143,4±8,6*	83±3
Серин	149,5±9,2*	80±3
Аспарагин	33,9±3,0*	15±1
Глутамат	209,2±17,8*	66±4
Глутамин	507,4±41,5*	282±18
Глицин	304,5±26,8*	150±7
Аланин	502,7±44,9*	204±7
α-аминобутират	35,1±2,0*	21±2
Валин	263,8±35,4*	120±4
Цистеин	297,4±14,2*	48±2
Метионин	48,1±4,0*	27±3
Изолейцин	146,0±10,2*	52±3
Лейцин	179,0±12,7*	114±7
Тирозин	143,4±12,2*	44±2
Фенилаланин	183,5±18,8*	40±2
Этаноламин	41,1±7,5*	23±2
Амоний	1400,3±103,8*	126±14
Орнитин	130,3±15,2	64±3
Лизин	281,6±19,0*	126±6
Гистидин	92,7±10,8*	61±2

Примечание: \* - P<0,05

огенеза и гликолиза.

Поскольку в хрящевой ткани все гликозаминогликаны находятся в соединении с белками, то гликоген и эластин синтезируются клетками из свободных аминокислот. Поэтому нами были исследованы межпозвоночные диски, полученные во время дискэктомии при удалении грыж дисков.

Данные концентрации аминокислот в межпозвоночных дисках 25 больных, полученные во время дискэктомии составили в моль/г следующие значения: цистеат –  $206 \pm 48$ ; фосфозаноламин –  $163 \pm 41$ ; мочевины –  $1488 \pm 140$ ; аспарат –  $489 \pm 21$ ; треонин –  $319 \pm 36$ ; серин –  $1990 \pm 926$ ; глутамат –  $1650 \pm 647$ ; глутамин –  $1073 \pm 309$ ; глицин –  $53 \pm 160$ ; аланин –  $1206 \pm 462$ ;  $\alpha$ -аминобутират –  $169 \pm 7$ ; валин –  $1119 \pm 395$ ; цистеин –  $1766 \pm 918$ ; метионин –  $728 \pm 361$ ; изолейцин –  $848 \pm 179$ ; лейцин –  $130 \pm 68$ ; фенилаланин –  $775 \pm 242$ ; этаноламин –  $506 \pm 179$ ; аммиак –  $48372 \pm 15624$ ; орнитин –  $385 \pm 15$ ; лизин –  $944 \pm 214$ ; гистидин –  $512 \pm 230$ .

Рентгенологические и компьютерные исследования показали, что у данной категории больных часто имеется сопутствующее разрежение структуры костной ткани.

### Заключение

Поскольку при исследуемых заболеваниях позвоночника и суставов выявлены явления аминокислотного дисбаланса, это позволяет предположить, что при дегенеративно-дистрофических процессах в тканях опорно-двигательного аппарата усиливаются явления протеолиза. При этом аминокислоты не поступают в достаточном количестве в мышечную, костно-хрящевую и соединительную ткани, что может приводить к нарушению синтеза структурных белков и нарушению физиологических свойств тканей. Для уточнения этого предположения был исследован аминокислотный пул межпозвоночных дисков больных с выраженными явлениями остеохондроза позвоночника, которые получены во время дискэктомии. Безусловно, представляется очень интересной и перспективной область изучения целенаправленной коррекции концентрации аминокислот в пораженных дисках, костной, хрящевой и других тканях.

На основании исследований мы предполагаем, что изменение показателей концентрации аминокислот может служить одним из критериев наличия дегенеративно-дистрофического процесса в опорно-двигательном аппарате.

Обобщение клинических наблюдений и экспериментальных исследований позволило нам сформулировать новую теорию возможного развития изменений, приводящих к структурным изменениям в костной и хрящевой тканях опорно-двигательного аппарата. Сущность ее заключается в том, что в результате гипокинезии, неблагоп-

риятных экологических, пищевых и других факторов, при- сущих современному обществу, происходит изменение метаболизма аминокислот и тиаминзависимых реакций декарбоксилирования  $\alpha$ -кетокислот – их предшественников. Это приводит к изменениям концентрации свободных аминокислот и их дериватов в опорно-двигательном аппарате человека – мышцах, костной и хрящевой ткани, а также в других органах и системах. Следует подчеркнуть, что изменение функции и структуры скелетных мышц приводит к увеличению нагрузки на позвоночник, межпозвоночные диски и суставные поверхности, в которых также отмечается аминокислотный дисбаланс. Длительная повышенная нагрузка на структурно измененные ткани может вызвать микротравматизацию, аутоиммунные процессы, привести к дегенеративно-дистрофическим изменениям и развитию клинических проявлений. Впоследствии, в результате прогрессирования этих процессов развиваются болевой синдром, компенсаторные изменения мышц, костной ткани, ограничение двигательной активности, и таким образом, замыкается порочный круг патологического процесса.

Вероятно, подобные изменения могут происходить и в костной ткани, приводя к изменению ее структуры.

Проведенные исследования могут служить предпосылкой для более эффективной коррекции изменений в тканях опорно-двигательного аппарата при дегенеративно-дистрофических заболеваниях и остеопорозе.

### Литература

1. Беневоленская, Л.И. Руководство по остеопорозу / Л.И. Беневоленская. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003. – 259 с.
2. Дмитриев, А.Л. Нарушение метаболизма и локального кровотока при повреждении тканей опорно-двигательного аппарата / А.Л. Дмитриев // Сб. материалов XI съезда Белорусского общества физиологов. – Минск, 2006. – 33 с.
3. Дмитриев, А.Л. Реабилитация больных с повреждениями и заболеваниями позвоночника и крупных суставов на стационарном этапе / А.Л. Дмитриев // Сб. научных статей конференции. – Гродно, 2009. – С. 70-76.
4. Дмитриев, А.Л. Электромиографические и метаболические изменения при различной степени выраженности болевого синдрома / А.Л. Дмитриев // Журнал ГрГМУ. – 2009. – № 4. – С. 24-25.
5. Казимирко, В.К. Остеопороз. Патогенез, клиника, профилактика и лечение / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.И. Мальцев. – Киев: МОРИОН, 2006. – 160 с.
6. Казимирко, В.К. Первичный (возрастзависимый, инволюционный) остеоартроз / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.И. Мальцев. – Киев: МОРИОН, 2006. – 176 с.
7. Подрушняк, Е.П. Остеопороз – проблема века / Е.П. Подрушняк – Симферополь, 1997. – 216 с.
8. McAlindon, T. Glucosamine for osteoarthritis dawn of a new era? / T. McAlindon // Lancet, 2001. – 357 – P. 247-248.

Поступила 06.05.10