



СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДИСТРОФИНА В СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ

Е. Н. Скитева^{1,2}, Ю. М. Забродская¹, Л. Н. Доброгорская¹, С. А. Кондратьев¹

¹ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург;

² Государственный научный центр Российской Федерации —
Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

РЕЗЮМЕ: В процессе реабилитации пациентов с хроническим нарушением сознания (ХНС) одним из значимых сдерживающих факторов является полинейропатия критических состояний (ПНП КС) приводящая к тяжелым структурным поражениям поперечнополосатой мускулатуры. Белок дистрофин является одним из структурных мембранных белков мышечных волокон, несущих опорную, защитную и трофическую функцию мышечного волокна.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Изучить изменения белка дистрофина в биоптатах скелетных мышц у пациентов с ХНС и ПНП КС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптатов мышц у 9 пациентов с ХНС и ПНП КС. В рамках малой хирургической операции врачом-хирургом производился забор биопсийного материала. Объем исследования составил 28 биопсий, из которых 10 — дельтовидные мышцы, 10 — камбаловидные и 8 — икроножная мышца. ИГХ-реакции выполнялись по стандартным протоколам с использованием первичного антитела к дистрофину и системой визуализации фирмы DBS.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Представлены результаты ИГХ исследования накопления белка дистрофина в мембране мышечных волокон у пациентов с ХНС и ПНП КС. Отмечена разная степень интенсивности накопления белка дистрофина в сарколемме, вплоть до его исчезновения. Данные изменения носили очаговый характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Таким образом, атрофические изменения скелетных мышц у пациентов с полинейропатией сопровождаются исчезновением дистрофина из сарколеммы, что предрасполагает к жировому перерождению мышц. Полученные результаты возможно использовать для разработки мероприятий, направленных на восстановление дистрофина и стабилизацию сарколеммы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: скелетные мышцы, дистрофин, мышечная слабость, атрофия мышц, хроническое нарушение сознания, полинейропатия критических состояний.

Для цитирования: Е. Н. Скитева, Ю. М. Забродская, Л. Н. Доброгорская, С. А. Кондратьев. Структурные изменения дистрофина в скелетной мускулатуре у пациентов с хроническим нарушением сознания. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(2):150–152

STRUCTURAL CHANGES OF DYSTROPHIN IN SKELETAL MUSCLES IN PATIENTS WITH CHRONIC IMPAIRMENT OF CONSCIOUSNESS

E. N. Skiteva^{1,2}, Yu. M. Zabrodskaya¹, L. N. Dobrogorskaya¹, S. A. Kondratyev¹

¹ “Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Centre”, St. Petersburg

² State Research Center of the Institute of medical-biological problems of the Russian Academy of Science, Moscow

SUMMARY: One of the significant limiting factors of rehabilitation of patients with chronic disorders of consciousness (DOC) is critically illness polyneuropathy (CIP) which leads to severe structural lesions of the striated muscles. Dystrophin protein is one of the structural membrane proteins of muscle fibers and carry the supporting, protective and trophic function of muscle fiber.

OBJECTIVE: To study changes in the dystrophin protein in skeletal muscle biopsies in patients with DOC and CIP.

MATERIALS AND METHODS: The results of an in 9 patients with chronic impaired consciousness, polyneuropathy of critical conditions are presented. The scope of the study was 28 biopsies, of which 10 were deltoid muscles, 10 were flounder muscles and 8 were calf muscles. Immunohistochemical study of the accumulation of dystrophin protein in the membrane of muscle fibers immunohistochemical reactions were performed using a primary antibody to dystrophin and a DBS imaging system according to standard protocols.

RESULTS: The results of an immunohistochemical study of the accumulation of dystrophin protein in the membrane of muscle fibers in 9 patients with chronic impaired consciousness, polyneuropathy of critical conditions are presented. A different degree of intensity of the accumulation of dystrophin protein in the sarcolemma, up to its disappearance, was noted. These changes were focal in nature.

CONCLUSION: Thus, atrophic changes in skeletal muscles in patients with polyneuropathy are accompanied by the disappearance of dystrophin from the sarcolemma, which predisposes to fatty degeneration of muscles. The results obtained can be used to develop measures aimed at restoring dystrophin and stabilizing sarcolemma.

KEY WORDS: skeletal muscles, dystrophin, muscle weakness, muscle atrophy, chronic disorders of consciousness, critically illness polyneuropathy

For citation: Skiteva E. N., Zabrodskaya Yu. M., Dobrogorskaya L. N., Kondratyev S. A. Structural changes of dystrophin in skeletal muscles in patients with chronic impairment of consciousness. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2022;14(2):150–152

Введение.

В процессе реабилитации пациентов с ХНС наряду с неврологическими и нейрогуморальными изменениями отмечаются нарушения функции поперечно-полосатой мускулатуры.[1]

Мышечная слабость после критических состояний была выделена как самостоятельный синдром. [2] Для разработки адекватных реабилитационных мероприятий уделяется большое внимание изучению структурно-функциональным изменениям, механизмам атрофии и регенераторному потенциалу скелетных мышц. Особенно это имеет значение при повреждении головного мозга. [3].

Белок дистрофин является одним из активных структурных мембранных белков мышечных волокон, несущих опорную, защитную и трофическую функцию мышечного волокна [4].

Цель исследования: Изучить изменения белка дистрофина в биоптатах скелетных мышц у пациентов с ХНС и ПНП КС.

Материал и методы.

В исследование были включены 9 пациентов с ХНС (синдром ареактивного бодрствования), лечившиеся в отделении анестезиологии и реанимации РНХИ им проф. А. Л. Поленова филиала «НМИЦ им В. А. Алмазова» в период с 2019–2021 г. На момент включения в исследование продолжительность нарушения сознания составляла не менее 3 месяцев. Возраст пациентов составил от 21 до 47 лет.

У всех пациентов, включенных в исследование, на основании клинических и электрофизиологических данных был установлен диагноз ПНП КС.

Выполненное исследование соответствует принятым этическим стандартам национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. Одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова (ЛЭК № 11–20–01С от 02.11.2020). Забор биопсийного материала осуществлялся в условиях малой хирургической операционной хирургом под местной анестезией 1 % раствором новокаина. Всего произведен забор 28 биопсий, из которых 10 — дельтовидные мышцы (m. deltoideus), 10 — камбаловидные (m. soleus) и 8 — икроножная мышца (m. gastrocnemius).

По стандартному протоколу на парафиновых срезах выполнялись ИГХ-реакции с демаскировкой антигена на водяной бане и с использованием первичного антитела к дистрофину — dystrophin (ab85302). Система визуализации фирмы DBS.

Результаты и обсуждение. При гистологическом исследовании отмечалась крайняя степень атрофии скелетных мышц с замещением жировой тканью. При иммуногистохимическом исследовании с дистрофином во всех случаях была выявлена разная интенсивность окрашивания клеточной мембраны, участки размытости и расщепление сарколеммы с полной или частичной потерей дистрофина (рис. 1).

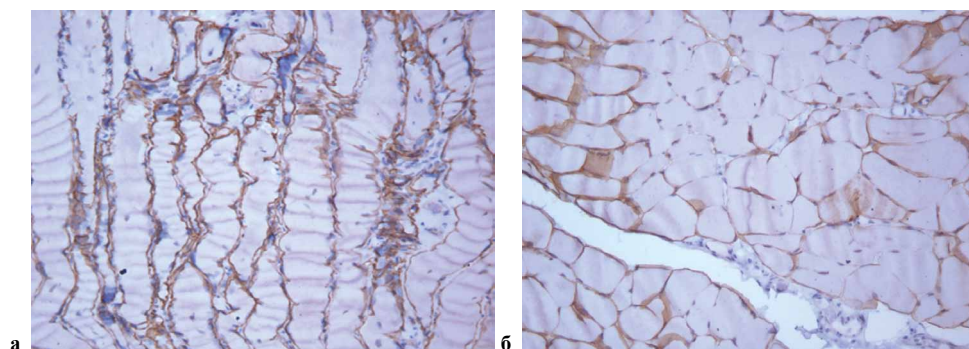


Рис. 1. Иммуногистохимическая реакция к дистрофину, х 200.

а — поперечный срез мышечных волокон с участками очаговой потери дистрофина;

б — продольный срез мышечных волокон, извитость мембраны и очаговая потеря дистрофина.

Fig. 1. Immunohistochemical detection of dystrophin, x200.

а — cross-section of muscle fibers with areas of focal loss of dystrophin;

б — longitudinal section of muscle fibers, tortuosity of the membrane and focal loss of dystrophin.

Известно, что дистрофин относится к классу спектрин — активных мембранных белков и выполняет структурную роль в мышечных волокнах, защищая мышечную клетку от напряжения в момент сокращения и расслабления мышечного волокна. Дистрофин является полифункциональным белком и связан с другими белками сарколеммы, образуя при этом три субкомплекса: дистрогликановый, саркогликановый и синтрофиновый. Белки дистрофинового ряда выполняют ключевую роль в поддержании ассоциированных с мембраной комплексов в местах межклеточных контактов. Отсутствие белка дистрофина приводит к дестабилизации клеточной мембраны и прониканию избыточных ионов кальция. Мышечные волокна становятся более чувствительными к активированным факторам воспаления и некроза, что влечет за собой жировое замещение [4].

Выводы. Атрофические изменения скелетных мышц у пациентов с ХНС сопровождаются исчезновением дистрофина из сарколеммы, что предрасполагает к жировому перерождению мышц. Полученные результаты возможно использовать для разработки

мероприятий, направленных на восстановление дистрофина и стабилизацию сарколеммы, а также как один из критериев оценки эффективности проводимой терапии таких пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа поддержана грантом РФФИ № 19-29-01066.

Financing. The work was supported by RFFI grant № 19-29-01066.

ORCID авторов / ORCID of authors:

Скитева Екатерина Николаевна/Skiteva Ekaterina Nikolaevna <https://orcid.org/0000-0001-7008-6389>.

Забродская Юлия Михайловна /Zabrodskaia Yulia Mikhailovna <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

Кондратьев Сергей Анатольевич/Kondratyev Sergey Anatolievich <https://orcid.org/0000-0001-5028-5938>

Доброгорская Любовь Николаевна/Dobrogorskaya Lybov Nikolaevna <https://orcid.org/0000-0002-0679-197X>

Литература/References

1. Кондратьева Е. А., Кондратьев С. А., Иванова Н. Е. Мышечная слабость без признаков полинейропатии у больных с длительным нарушением сознания. Случаи из практики. Анестезиология и реаниматология. 2016; 61(2): 151–154. [Kondrat'eva E. A., Kondrat'ev S. A., Ivanova N. E. Muscle weakness with no signs of polyneuropathy in patients with prolonged disturbance of consciousness. case report. Anesteziologiya i reanimatologiya. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2016; 61(2): 151–154 (In Russ).] <https://doi.org/10.18821/0201-7563-2016-61-2-151-154>
2. Кондратьев С. А., Кондратьева Е. А., Кондратьев А. Н., Лестева Н. А., Куканов К. К., Иванова Н. Е. Мышечная слабость в раннем послеоперационном периоде после удаления опухоли головного мозга. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова 2021; 13(4): 51–58. [Kondratiev S. A., Kondratieva E. A., Kondratiev A. N., Lesteva N. A., Ivanova N. E. Muscle weakness in the early postoperative period after removal of a brain tumor. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov 2021; 13(4): 51–58 (In Russ).] — EDN ERBXEE.
3. Кондратьев С. А., Скитева Е. Н., Забродская Ю. М., Кондратьева Е. А., Рыжкова Д. В., Кондратьев А. Н. Структурно-метаболические изменения скелетных мышц у пациентов с хроническим нарушением сознания — к вопросу о полинейропатиях критических состояниях (ПЭТ-патоморфологическое исследование). Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова 2021; 107(6–7): 895–910. [Kondratiev S. A., Skiteva E. N., Zabrodskaia Yu. M., Kondratieva E. A., Ryzhkova D. V., Kondratiev A. N. Structural and metabolic changes of skeletal muscles in patients with chronic impaired consciousness — on the issue of polyneuropathies of critical states (PET-pathomorphological study). I. M. Sechenov Russian Journal of Physiology 2021; 107(6–7): 895–910 (In Russ).] <https://doi.org/10.31857/S0869813921060169>
4. Emery A. The Muscular Dystrophy. Lancet. 2002; 359:687–695. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07815-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07815-7)