

РОЛЬ ОКСИДАНТНО-ПРОТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ПАТОГЕНЕЗІ ОСТЕОАРТРОЗУ, АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ОЖИРІННЯ ЗА ЇХ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ

©О. С. Хухліна, Л. В. Каньовська, О. В. Танас

Буковинський державний медичний університет

РЕЗЮМЕ. В статті викладено результати дослідження інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків як однієї з ключових ланок прогресування остеоартрозу із коморбідною артеріальною гіпертензією та ожирінням. Встановлено зростання інтенсивності оксидативного стресу, що сприяє деградації сполучнотканинних структур організму та супроводжується підвищенням інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків та зниженням резервів відновленого глутатіону із компенсаторним зростанням чинників протиоксидантного захисту: активності каталази та глутатіонпероксидази. Зазначений оксидантно-протиоксидантний дисбаланс прогресує у хворих на остеоартроз за умов коморбідності із артеріальною гіпертензією та ожирінням.
КЛЮЧОВІ СЛОВА: остеоартроз, артеріальна гіпертензія, ожиріння, оксидативний стрес, протиоксидантна система.

Вступ. Остеоартроз (ОА) – найчастіше захворювання суглобів в багатьох популяціях, яке зазвичай маніфестує у осіб старше 40 років. В Україні станом на 2011 р. поширеність ОА серед працездатних становить 64,5 % усіх зареєстрованих, а захворюваність – 51,2 % дорослого населення, що вище ніж у 2010 р [1]. До факторів ризику виникнення ОА відносять: жіночу стать, вік більше 50 років, надмірну масу тіла, ендокринні і метаболічні порушення, перенавантаження і травми суглобів. У 60 % випадків остеоартроз призводить до тривалої втрати працездатності, а в 11,5 % – до інвалідизації пацієнтів [2]. Така поширеність захворювання, виникнення його у пацієнтів старших вікових груп і сукупність факторів ризику забезпечує можливість його поєднання з іншими соціально важливими захворюваннями внутрішніх органів, такими як артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, метаболічний синдром (МС) та інші. Поширеність АГ становить 30–45 % від загальної чисельності населення і значно підвищується з віком [3]. ОА часто поєднується з АГ та ожирінням, роль якого у розвитку та прогресуванні цього захворювання не викликає сумніву. У повідомленні Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) вказано, що ожиріння в сучасному світі набуває статусу епідемії. У ряді популяційних досліджень було показано зв'язок між ожирінням, особливо абдомінального типу, і частотою розвитку АГ. Величина артеріального тиску (АТ) зростає пропорційно надлишковій масі тіла [4, 5].

ОА – патологія з доволі складним патогенезом, з участю різноманітних медіаторів, які призводять до імунних порушень з розвитком запалення і деструкції хрящової тканини. Сучасні уявлення про патогенетичні механізми розвитку ОА розглядають як порушення гомеостатичного балансу між руйнуванням і синтезом кісткової і хрящової тканин [2]. Низка досліджень вказують

на причетність оксидативного стресу (ОС) до патогенезу та прогресування ОА [7]. ОС є порушенням рівноваги між прооксидантами і антиоксидантними системами в клітинах і тканинах [8]. Останнім часом все частіше піднімається питання щодо ролі активних форм кисню (АФК) та значення процесів вільнорадикального, пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), як однієї з ключових ланок патогенезу ОА [6]. Інтенсифікація ПОЛ призводить до вивільнення прозапальних цитокінів, порушення мікроциркуляції, структури колагену і сприяє прогресуванню дегенеративного процесу в суглобових тканинах. Продукти ПОЛ викликають також пошкодження ендотелію судин, спазм артеріол і підвищення загального периферійного опору, що може сприяти підвищенню АТ у хворих на ОА і зменшувати антигіпертензивний ефект гіпотензивних препаратів. Причому активації ПОЛ у хворих на ОА і АГ може сприяти не тільки ОА, але і сама АГ [6]. Разом з тим, роботи, присвячені вивченню активності ПОЛ при поєднанні ОА з АГ, незважаючи на їх важливе практичне значення, у доступній літературі відсутні.

АФК мають високою реакційною здатністю і утворюють такі перехідні хімічні речовини, як оксид нітрогену, супероксид-аніон, пероксид водню і гідроксильний радикал, які ініціюють пошкодження клітин шляхом впливу на молекули білків, ліпідів і нуклеїнових кислот. Крім того, пероксили ліпідів також викликають пошкодження тканин [7, 8]. Враховуючи вищесказане, зрозуміло, що ОС призводить до структурних та функціональних змін у хондроцитах і позаклітинному матриксі, коли виробництво АФК перевищує антиоксидантну ємність.

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню проблеми ОС та стану систем протиоксидантного захисту (ПОЗ) у пацієнтів з ОА, залишаються не до кінця з'ясованими механізми їх взаємозв'язку із проявами АГ та ожиріння. Це зумовило проведення даного до-

слідження з метою з'ясування патогенетичної ролі генерації та агресії АФК за умов дегенеративних змін у суглобах, інтенсивності процесів ПОЛ, окиснювальної модифікації структурних мембранних білків (ОМБ) та функціонального стану систем ПОЗ у розвитку та перебігу АГ у хворих на ОА та ожиріння

Метою роботи було встановити інтенсивність оксидативного стресу та стан компенсації чинників протиоксидантного захисту у хворих на остеоартроз залежно від коморбідності із АГ та ожирінням.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 16 хворих на ОА II–III стадії з нормальною масою тіла (I група), 16 хворих на ОА II–III стадії, поєднаний з есенціальною АГ II стадії та нормальною масою тіла (II група) та 24 пацієнти із ОА II–III стадії, поєднаним з есенціальною АГ та ожирінням I ступеня (III група). Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку. Інтенсивність окиснювальної модифікації білків у сироватці крові визначали за методом О. Є. Дубініної та співавт. у модифікації І. Ф. Мецишена. Вміст у крові молекулярних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) – ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) у сполуках, дієнових кон'югатів (ДК) вивчали за І. А. Волчегорським і співавт., малонового альдегіду (МА) у плазмі крові та Ер – за Ю. А. Владимировим, А. І. Арчаковим. Вміст у крові відновленого глутатіону (ВГ) визначали титраційним методом за О. В. Травіною у модифікації І. Ф. Мецишена, І. В. Петрової. Активність ферментів системи ПОЗ глутатіонредуктази (ГР) (КФ 1.6.4.2), глутатіонпероксидази (ГП) (КФ 1.11.1.9), вивчали за І. Ф. Мецишеним, каталази – за М. А. Королюк та співавт. Активність ферментів розраховували на 1г Hb. Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою параметричних методів варіаційної статистики.

Результати й обговорення. Неконтрольована агресія АФК є істотним чинником розвитку та прогресування ОА, про що свідчить істотне зростання вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ (табл. 1). Зокрема, вміст МА у плазмі крові хворих I групи перевищував ПЗО у 1,6 раза ($p<0,05$) та МА еритроцитів перевищував показник у ПЗО у 1,4 раза ($p<0,05$). Найістотнішим було підвищення в сироватці крові вмісту ІПЗ та ДК, які перевищували показник у ПЗО у 2,1 раза ($p<0,05$), що вказує на значну інтенсивність ОС та метаболічну інтоксикацію. Водночас, у пацієнтів I групи спостерігалась істотна активація процесів ОМБ, особливо із утворенням АКДНФГОХ, вміст яких перевищив показник у ПЗО у 1,7 раза ($p<0,05$) (табл. 1), які є чинниками вторинного пошкодження, і свідчать про посилення агресії ОС стосовно структурних та транспортних білків. Причиною зазначених змін є гальмування активності компонентів системи ПОЗ, яка, за умов запального процесу у суглобах, істотно розбалансована. Зокрема, спостерігалось зниження вмісту ГВ у еритроцитах у 1,2 раза ($p<0,05$), пов'язане з його виснаженням за умов запалення та ендотоксикозу, що супроводжувалось компенсаторною активацією глутатіонзалежного фермента ГП у порівнянні з ПЗО у 1,3 раза ($p<0,05$), а також зростання активності каталази у 1,5 раза ($p<0,05$).

Розвиток на сприятливому тлі (гіпоксія, ацидоз) чи прогресування АГ у пацієнтів з ОА зумовлені надмірною активацією ОС. На користь цієї гіпотези вказують результати дослідження інтенсивності ПОЛ, ОМБ у пацієнтів з ОА та АГ: вірогідне зростання вмісту в плазмі крові МА у хворих II групи – в 1,6 раза у порівнянні з ПЗО ($p<0,05$), що дещо перевищує показник у пацієнтів з ізольованим перебігом ОА, але різниця є невірогідною ($p>0,05$) (табл. 1). Аналогічні зміни зареєстровані при дослі-

Таблиця 1. Показники вмісту у крові проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків та чинників протиоксидантного захисту у хворих на остеоартроз залежно від коморбідної патології: артеріальної гіпертензії та ожиріння ($M\pm m$)

Показники, од. вимірювання	ПЗО n=15	I група (ОА) n=16	II гр. (ОА+АГ) n=16	III гр. (ОА+АГ+ОЖ) n=24
ГВ (глутатіон відновлений), мкмоль/л/гHb	0,99 ± 0,06	0,79 ± 0,02*	0,63 ± 0,03*	0,54 ± 0,07**/**
ГП (глутатіонпероксидаза), нмоль/л/гHb	168,0 ± 6,3	211,1 ± 11,8*	210,0 ± 13,9*	227,3 ± 33,2*
ІПЗ (ізольовані подвійні зв'язки), Е 220/мл крові	2,64 ± 0,02	5,67 ± 0,52*	5,42 ± 0,50*	5,57 ± 0,96*
ДК (дієнові кон'югати), Е220/мл крові	1,27 ± 0,08	2,72 ± 0,25*	2,70 ± 0,29*	2,82 ± 0,41*
КСТ (кетодієни та спряжені трієни) Е278/мл крові	0,68 ± 0,12	1,22 ± 0,13*	1,25 ± 0,12*	1,31 ± 0,18*
МА (малоновий альдегід плазми), мкмоль/л	2,69 ± 0,4	4,23 ± 0,24*	4,90 ± 0,64*	5,45 ± 0,35**/**
МА (малоновий альдегід еритроцитів), мкмоль/л	7,25 ± 0,56	10,19 ± 0,19*	11,28 ± 0,54*	12,21 ± 0,20**/**
Каталаза, мколь/хв	11,94 ± 0,66	17,72 ± 0,66*	20,4 ± 3,24*	24,65 ± 1,48**/**
АКДНФГНХ, о.од.г/л білка (370 нм)	1,71 ± 0,39	2,90 ± 0,17*	2,98 ± 0,27	3,42 ± 0,90
АКДНФГОХ, о.од.г/л білка (430)	11,56 ± 0,5	23,02 ± 3,45*	22,2 ± 5,88*	26,7 ± 6,14*

дженні концентрації в крові проміжних продуктів ПОЛ: вміст у крові ІПЗ та ДК перевищив дані у ПЗО у 2,0 рази ($p < 0,05$), КСТ – у 1,8 рази ($p < 0,05$), але дні показники не відрізняються від значень у хворих І групи ($p > 0,05$).

При оцінюванні показників ІІІ групи необхідно відмітити, що інтенсивність ПОЛ та ОМБ у хворих на ОА із супровідними АГ та ожирінням за вмістом у крові проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ із достатнім ступенем вірогідності максимально перевищували як нормативні показники у межах 1,7–2,1 рази ($p < 0,05$) (табл. 1), так і знаходились у межах вірогідної різниці із показниками у І групи ($p < 0,05$). Останній факт свідчить про те, що інтенсивність процесів ПОЛ у хворих на ОА із супровідними АГ та ожирінням зумовлює зростання ступеня пошкодження клітинних мембран, який наростає із приєднанням коморбідної патології. Наявність запального компонента в суглобах за умов поєднання АГ та ожиріння призводить до зростання інтенсивності ПОЛ та ОМБ, що, можливо, пов'язано з викидом в кров гормонів жирової тканини, які призводять до активації в організмі запалення і,

як наслідок, утворення АФК та гідропероксидних сполук, що зумовлюють прогресування не лише ОА але і АГ. Цьому сприяло виснаження чинників системи ПОЗ: зниження вмісту ГВ у еритроцитах у 1,6 рази та 1,8 рази ($p < 0,05$) у ІІ та ІІІ групах відповідно, із зростанням кількості компонентів коморбідності.

Висновок. Перебіг остеоартрозу супроводжується підвищенням інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків та зниженням резервів відновленого глутатіону із компенсаторним зростанням чинників протиоксидантного захисту: активності каталази та глутатіонпероксидази. Зазначений оксидантно-протиоксидантний дисбаланс прогресує у хворих на остеоартроз за умов коморбідності із артеріальною гіпертензією та ожирінням.

Перспективою подальших наукових досліджень у цьому напрямку є дослідження впливу протиоксидантів, нестероїдних протизапальних засобів на стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у хворих на остеоартроз із АГ та ожирінням.

ЛІТЕРАТУРА

1. Національний підручник з ревматології / за ред. В. М. Коваленка, Н. М. Шуби. – К. : МОРІОН, 2013. – С. 513–519.
2. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи його корекції / [Шуба Н. М., Воронова Т. Д., Тарасенко Т. М., Крилова А. С.] // Укр. мед. часопис. – 2012 р. – № 2 (88). – С. 34–42.
3. Мороз А. В. Проблема коморбідності у хворих на остеоартроз / А. В. Мороз // Кримський терапевтичний журнал. – 2013. – № 2. – С. 149–156.
4. Березняков И. Г. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности / И. Г. Березняков, И. В. Корж // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 78–81.
5. Остеоартрит и ожирение: клинко-патогенетические взаимосвязи / Насонова В. А., Мендель О. И., Дени-

сов Л. Н. [и др.] // Профилактическая медицина. – 2011. – № 1. – С. 29–41.

6. Морфологічна оцінка профілактики та лікування після травматичного остеоартрозу при застосуванні тіотриазоліну в експерименті / Бур'янов О. А., Бруско А. Т., Соболевський Ю. Л. [та ін.] // Ортопед., травматол. и протезир. – 2009. – № 1. – С. 30–37.

7. Antioxidants and antiinflammatory dietary supplements for osteoarthritis and rheumatoid arthritis / C. C. Rosetibaum, D. P. O'mathona, M. Chavez, K. Shields // Alternative therapies. – 2010. – Vol. 16, № 2 – P. 32 – 39.

8. Canter P. H. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials / P. H. Canter, B. Wider E. Ernst // Rheumatology (Oxford). – 2007. – Vol. 46. – P. 1223–1233.

ROLE OF OXIDATIVE AND ANTIOXIDATIVE HOMEOSTASIS IN THE PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS , HYPERTENSION AND OBESITY FOR THEIR COMORBID COURSE

O. S. Khukhlina, L. V. Kaniovska, O. V. Tanas

Bukovyna State Medical University

SUMMARY. This paper presents the results of research intensity of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins as one of the key points in developing of osteoarthritis with comorbid hypertension and obesity. The increase in the intensity of oxidative stress causes the degradation of connective tissue structures of the body and is accompanied by an increase in the intensity of lipid peroxidation , oxidative modification of proteins and reduced glutathione reserves of compensatory growth factors antioxidative protection: the activity of catalase and glutathione peroxidase . Mentioned above oxidative and antioxidative imbalance progresses in patients with osteoarthritis in case of the conditions of comorbidity with hypertension and obesity. **KEY WORDS:** osteoarthritis, hypertension, obesity, oxidative stress, antioxidative system.

Отримано 03.04.2014

ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА ЗАХИСТУ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

©Г. І. Шумко

Буковинський державний медичний університет

РЕЗЮМЕ. У 64 осіб молодого віку, хворих на бронхіальну астму, вивчали процеси вільнорадикального окиснення ліпідів та антиоксидантну систему захисту. Встановлена інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів при бронхіальній астмі, яка супроводжується зниженням рівня відновленого глутатіону в плазмі крові. Механізмами компенсації системи антиоксидантного захисту є зростання активності супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази. Включення до комплексної терапії хворих низькоенергетичного лазерного випромінювання та факовіту забезпечує кращий антиоксидантний ефект, знижуючи інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та корегуючи антиоксидантні системи.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бронхіальна астма, молодий вік, вільнорадикальне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, лазеротерапія, факовіт.

Вступ. Легені зазнають безпосередньої дії кисню та оксидантів забрудненого повітря, вони найбільш чутливі до оксидативного пошкодження, тому в них підвищена можливість перебігу вільнорадикальних реакцій [1]. Захист від пошкоджувальної дії активних форм кисню та вільних радикалів забезпечують антирадикальні захисні системи, особливо система глутатіону та ферменти його обміну [2].

В численних роботах отримані клініко-експериментальні дані про важливу роль вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) та антиоксидантних систем (АОС) захисту в розвитку багатьох захворювань, зокрема бронхіальної астми (БА) [3, 4].

Тому, на сучасному етапі досить актуальним є включення до методів лікування БА лазеротерапії та факовіту з антиоксидантними властивостями [5, 6], що дасть можливість зменшити оксидативний стрес та зміцнити АОС.

Мета дослідження. Вивчити вплив низькоенергетичного лазерного випромінювання та факовіту на вільнорадикальне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему осіб молодого віку, хворих на бронхіальну астму.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведені в 64 осіб молодого віку, хворих на БА з персистувальним легким перебігом у період легкого загострення. Контрольну групу склали 14 практично здорових осіб відповідного віку.

Вміст у крові відновленого глутатіону (ВГ) визначали за О. В. Травіною (1955) в модифікації І. Ф. Мещишена, І. В. Петрової (1983), малонового дсальдегіду (МА) в еритроцитах та плазмі крові визначали за І. Д. Стальною, Т. Г. Гарішвілі (1977), спектрофотометрично визначали кількість сполук з ізольованими подвійними зв'язками (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК) та кетодієнових та спряжених трієнів (К/СТ) за І. Д. Стальною (1977). Активність ферментів глутатіонредуктази (ГР) та глутатіон-

пероксидази (ГП) визначали за І. Ф. Мещишеним, супероксиддисмутази (СОД) – за R. Fried (1975). Статистичний аналіз отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики з визначенням середньої величини (М), середньої похибки (m), з наступною оцінкою вірогідності відмінностей за допомогою критерію Стюдента (у динаміці лікування – з поправкою Бонферроні) з використанням програм Excel, Statistica.

Залежно від проведеної терапії хворих було поділено на підгрупи: підгрупа "а", які отримували базисну терапію (БТ); підгрупа "б", які на фоні БТ отримували лазеротерапію (ЛТ); підгрупа "в", які на фоні БТ отримували ЛТ та факовіт (Ф); підгрупа "г", які на фоні БТ отримували Ф.

Результати й обговорення. Аналіз показників первинних та вторинних продуктів ВРОЛ осіб молодого віку, хворих на БА, в динаміці лікування наведено в таблиці 1.

Після проведеного лікування рівень ІПЗ хоча і перевищував нормальні величини у всіх хворих ($p < 0,001$), але вірогідно знижувався у підгрупах "б", "в" та "г" відповідно на 31,29 %, 34,46 % та 31,99 % ($p < 0,001$), що значно ефективніше порівняно з БТ ($p < 0,001$).

Рівень К/СТ та ДК у всіх підгрупах хворих в динаміці лікування не відрізнявся від нормальних величин та вірогідної різниці між ефективністю БТ та запропонованого лікування виявлено не було.

Вірогідно знижувався у динаміці лікування та не відрізнявся від вікової норми ($p > 0,05$) рівень МА плазми обстежуваних хворих підгруп "б", "в" та "г". Під впливом лікування, запропонованого в підгрупі "в", на 13,81 % ($p < 0,008$) істотніше знижувався рівень даного показника, порівняно з БТ.

Рівень МА еритроцитів в обстежуваних осіб вірогідно знижувався в динаміці лікування на 29,27 % ($p < 0,008$), 37,09 % та 30,97 % ($p < 0,001$) відповідно у підгрупах "б", "в" та "г", хоча тільки в