

В.К.Ташук, І.Ф.Мещишен, К.Г.Ташук

## ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ: ОСОБЛИВОСТІ РЕАЛІЗАЦІЇ ПРИ ГОСТРИХ ФОРМАХ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Кафедра госпітальної терапії, ЛФК та СМ (зав. – проф. В.К. Ташук) і кафедра медичної хімії (зав. – проф. І.Ф. Мещишен) Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** З метою визначення особливостей клінічного перебігу процесів рестабілізації гострих форм ІХС за умов тривалого спостереження (1 рік) і порушень системи пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) обстежено 385 пацієнтів з нестабільною стенокардією. Виконано навантажувальний тест черезстравохідної електрокардіостимуляції і визначено, крім рівнів холестерину і його фракцій, вміст у крові продуктів ПОЛ – малонового альдегіду та дієнових кон'югатів (МА та ДК). Показано суттєве зростанням плазмових рівнів МА-модифікованих ліпопротеїнів (ЛП) за умов розвитку гострих коронарних синдромів. Більш виражений приріст МА та, особливо, ДК тромбоцитів у хворих на нестабільну стенокардію з несприятливими варіантами перебігу захворювання.

**Ключові слова:** пероксидне окиснення ліпідів, малоновий альдегід, дієнові кон'югати, ішемічна хвороба серця.

**Вступ.** Дисбаланс між інтенсивністю дії прооксидантних факторів і потужністю антиоксидантної системи клітин, що призводить до надмірної активації процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) – окиснювального стресу – є визнаним патогенетичним фактором для цілого ряду захворювань [3]. Зв'язок між дисліпопротеїнемією і атеросклерозом коронарних судин переконливий [7], а кореляційне співвідношення між прогресуванням атеросклерозу й концентрацією ліпопротеїнів (ЛП) є достатньо щільним [8]. Інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів у хворих на гострі форми ішемічної хвороби серця (ІХС), активація ПОЛ в мембранах тромбоцитів і еритроцитів із збільшенням малонового альдегіду та дієнових кон'югатів (МА та ДК) зі зменшенням активності ферментів, що розщеплюють продукти ПОЛ, є загально визнаною [5]. ПОЛ – фізіологічний процес, який постійно проходить у клітинах і мембранах. Його активація відіграє важливу роль у розвитку атеросклерозу [1]. Зростання ПОЛ може бути провідною ланкою в механізмі пошкодження серцевого м'яза за умов ішемії та стресу [4]. Порушення рівноваги між концентрацією вільних радикалів і діяльністю антиоксидантних систем призводить до утворення ліпідних пероксидів, які цитотоксичні, полегшують проникнення ліпопротеїнів у судинну стінку, змінюють рівень простагліцину (Пг) та сприяють накопиченню холестерину (ХС) у гладеньком'язових клітинах та макрофагах, що, у свою чергу, викликає агрегацію тромбоцитів, хемотаксис лейкоцитів, проліферацію гладеньком'язових клітин, утворення пінистих клітин та, як наслідок, подальше прогресування атеросклерозу [16]. Окиснені ЛП стають більш активними щодо тромбоцитів, що зв'язано зі змінами проникності мембран, та призводить до активації тромбоцитів [6]. Хворі на ІХС відрізняються від здорових змінами в тромбоцитах, які пов'язані зі значним збільшенням МА [17]. Так, при ІХС у тромбоцитах та плазмі крові приріст рівнів ДК становив 55% та 34%, відповідно, МА – 58% та 3% [5]. Переважання при цьому кінцевих продуктів ПОЛ свідчить про незворотність вивчених процесів. Інтенсифікація ПОЛ при ІХС відбувалася внаслідок порушення збалансованості систем генерування та його детоксикації, збільшення кількості ініціаторів ПОЛ та зменшення активності антиоксидантних ферментів захисту.

**Мета дослідження.** Вивчити стан системи ПОЛ (МА та ДК) у пацієнтів із нестабільною стенокардією (НС) залежно від динаміки процесів рестабілізації впродовж 1 року спостереження.

**Матеріал і методи.** Обстежено 385 пацієнтів, госпіталізованих у блок кардіореанімації та інфарктне відділення, у яких з урахуванням клініко-електрокардіографічного обстеження й активності ферментів на 2-3-й день була діагностована НС (чоловіки, середній вік 50,7±1,9 років). З огляду на неоднорідний склад пацієнтів із НС, вони були розподілені на такі групи: група подальшого тривалого стабіль-

ного перебігу стенокардії на етапі річного спостереження (група S – 207 (53,8%) хворих); група з періодичними епізодами дестабілізації на ранньому постгоспітальному етапі, що в підсумку завершилися відносною стабілізацією (група DS – 35 (9,1%) хворих); група з відносною стабілізацією на ранньому постгоспітальному етапі, що в подальшому мають тенденцію до дестабілізації (група SD – 108 (28,0%) хворих); група з постійними рецидивними епізодами дестабілізації на постгоспітальному етапі (група D – 35 (9,1%) хворих). У всіх обстежених пацієнтів проведено стрес-тести (черезстравохідна електрокардіостимуляція), вивчено динаміку ліпідного спектра плазми крові, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ),  $\alpha$ -ліпопротеїнів ( $\alpha$ -ЛП) за допомогою біохімічного аналізатора "Cotning". Рівні МА та ДК оцінювали з використанням спектрофотометра "СФ-46".

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вивчення процесів ПОЛ у тромбоцитах та еритроцитах крові у хворих на НС при довготривалому спостереженні дозволило виявити наступні закономірності. У цілому по групі показники ПОЛ тромбоцитів та еритроцитів перевищують у два рази відповідні величини в контролі; виключення становили тільки ДК еритроцитів, в яких приріст величини був менш суттєвим, але також перевищував контроль на 50%. У групах із різним варіантом перебігу НС відмічались певні особливості. Так, однакова тенденція спостерігалася в 2-му надходженні для МА тромбоцитів у групах S ( $0,41 \pm 0,04$  і  $0,49 \pm 0,05$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p > 0,2$ ) та SD ( $0,40 \pm 0,06$  і  $0,45 \pm 0,07$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p > 0,2$ ), при деякому зменшенні в групі DS ( $0,54 \pm 0,11$  і  $0,35 \pm 0,09$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p > 0,1$ ) та значному прирості в групі D, де вихідним спостерігався нормальний рівень ( $0,20 \pm 0,07$  і  $0,63 \pm 0,12$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p < 0,01$ ). Для ДК тромбоцитів відмічена відсутність змін у групі DS ( $47,0 \pm 2,8$  і  $47,1 \pm 3,2$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p > 0,5$ ), деяке збільшення в групі S ( $43,6 \pm 1,8$  і  $48,8 \pm 1,7$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p < 0,05$ ) та значне зростання цього показника із збільшенням вихідним його рівнем у групах D ( $40,5 \pm 3,2$  і  $70,7 \pm 5,7$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p < 0,001$ ) та SD ( $45,3 \pm 2,4$  і  $62,3 \pm 2,7$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p < 0,001$ ). Збільшений у гострому періоді захворювання рівень МА еритроцитів не змінювався до 2-го надходження в групах S ( $0,09 \pm 0,01$  і  $0,11 \pm 0,01$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p > 0,1$ ), D ( $0,10 \pm 0,03$  і  $0,14 \pm 0,04$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p > 0,2$ ), SD ( $0,10 \pm 0,02$  і  $0,10 \pm 0,02$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p > 0,5$ ) та DS ( $0,11 \pm 0,05$  і  $0,07 \pm 0,03$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p > 0,2$ ). При однакових значеннях величин ДК еритроцитів в обох спостереженнях у групі S ( $2,74 \pm 0,17$  і  $2,77 \pm 0,20$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p > 0,5$ ) виявлена тенденція до їх збільшення в групах D ( $2,79 \pm 0,34$  і  $3,40 \pm 0,38$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p > 0,2$ ), SD ( $1,95 \pm 0,21$  і  $2,50 \pm 0,25$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p > 0,05$ ) та зменшення в групі DS, в якій був значно підвищений вихідний рівень цього показника ( $4,23 \pm 0,39$  і  $2,83 \pm 0,32$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p < 0,01$ ).

Аналіз величин ПОЛ у плазмі хворих на НС із різною толерантністю до навантаження у 2-му надходженні не дозволив виявити значних особливостей. Єдиним чинником можливого екстраполювання реакції на навантаження був вихідний рівень ДК, який зменшувався в тромбоцитах у пацієнтів з високою толерантністю в порівнянні з низькою в подальшому ( $38,3 \pm 3,2$  і  $46,5 \pm 2,4$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p < 0,05$ ) та аналогічно – в еритроцитах ( $3,41 \pm 0,27$  і  $1,91 \pm 0,31$  Е<sup>232/мг білка</sup>,  $p < 0,001$ ).

У таблиці 1 наведено динаміку ліпідного спектра крові в 1-му і 2-му обстеженнях у хворих на НС, який свідчить про відсутність суттєвих змін рівнів ЗХС, ТГ та  $\alpha$ -ЛП у групах сприятливого і несприятливого перебігу захворювання. Прогностичне значення показників, що вивчалися, пов'язується з меншим рівнем ЗХС у пацієнтів із сприятливим варіантом перебігу (S) в гострому періоді в зіставленні з групами D ( $p < 0,02$ ) і DS ( $p > 0,2$ ); ТГ – в зіставленні з групами D ( $p > 0,1$ ), SD ( $p > 0,05$ ), DS ( $p > 0,2$ );  $\alpha$ -ЛП – в зіставленні з групою SD ( $p < 0,01$ ). У віддаленому періоді зіставлення групи сприятливого перебігу (S) свідчить про зменшення в ній рівня ЗХС відносно групи D ( $p < 0,02$ ); ТГ – в зіставленні з групами D ( $p < 0,01$ ), SD ( $p < 0,01$ ) при більших рівнях  $\alpha$ -ЛП порівняно з групою DS ( $p < 0,05$ ).

Відповідно до даних літератури [10] асоціативний зв'язок між процесами ПОЛ і дестабілізацією ІХС вимагає об'єктивізації і пов'язується із суттєвим зростанням плазмових рівнів МА-модифікованих ЛП за умов розвитку гострих коронарних синдромів, що вдвічі перевищує рівень у хворих із стабільними формами ІХС. Незважаючи на збільшення активності ПОЛ у плазмі в усіх групах хворих на НС при тривалому спостереженні, у власних дослідженнях встановлено більш виражений приріст МА та, особливо, ДК тромбоцитів у хворих на НС з несприятливими варіантами перебігу захворювання, що в цілому характерно для ІХС [17] і підтверджується існуючим поглядом про збільшення рівня МА та активацію ПОЛ при проведенні електрокардіостимуляції серця, в якості навантажувального стрес-тесту у хворих на ІХС [15]. Це служить маркером синтезу тромбоксану А<sub>2</sub> [2], а ліпідна пероксидація може бути визнана безумовним фактором причинного зв'язку між

**Динаміка ліпідного спектра плазми крові в 1-му і 2-му  
обстеженнях у хворих на НС**

Показники	Обстеження	Групи пацієнтів			
		S	D	SD	DS
Холестерин, ммоль/л	1	6,72±0,29	7,79±0,35	6,80±0,31	7,23±0,36
	2	6,92±0,23	7,87±0,33	6,75±0,28	7,17±0,32
	p	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
Тригліцериди, моль/л	1	2,44±0,15	2,93±0,27	2,94±0,21	2,76±0,28
	2	2,38±0,17	3,06±0,29	3,06±0,20	2,45±0,26
	p	>0,5	>0,2	>0,2	>0,2
α-ліпопротеїни, моль/л	1	1,99±0,11	2,01±0,17	1,48±0,15	1,84±0,18
	2	2,08±0,10	2,03±0,16	1,87±0,14	1,67±0,17
	p	>0,5	>0,5	>0,05	>0,2

гострими і хронічними процесами в атерогенезі [12], що зумовлюють стрімке зростання процесів ПОЛ за умов коронарної хвороби серця і, особливо, приєднання куріння [11]. Підтвердженням вищевказаного є встановлений, за власними даними в попередніх дослідженнях, помірний кореляційний зв'язок між рівнем МА і тромбоксану  $A_2$  ( $r=0,47$ ,  $p>0,05$ ) та особливо щільний – між величиною МА і показником співвідношення простагліну/тромбоксану ( $r=0,64$ ,  $p<0,02$ ). У хворих на НС групи DS вихідні більш збільшені величини вмісту МА тромбоцитів та ДК еритроцитів, у порівнянні з іншими групами, мали тенденцію до деякого зниження, що відрізняло їх від динаміки процесів ПОЛ в інших групах. Результати власних досліджень можна зіставити з дослідженнями D.DinÈirc et al. [9], які показали, що в розподілі пацієнтів, залежно від рівнів стенозування коронарного русла, рівень у крові МА, який у середньому по групі складав 3,89 ммоль/л, за умов стенозування трьох коронарних артерій сягав 3,93 ммоль/л, двох коронарних судин – 3,83 ммоль/л, однієї коронарної артерії – 3,92 ммоль/л при достовірній різниці між експериментальною і контрольною групами ( $p < 0,001$ ). Автори вважають, що рівень МА-ліпідного рівня пероксидації мають більшу кореляцію із перебігом ІХС, ніж інші параметри ліпідного статусу. Слід зазначити, що, як і за умов гострого інфаркту міокарда, визначені зміни свідчать про роль вільнорадикальних процесів генерації реперузійного пошкодження у пацієнтів із гострими коронарними катастрофами й вимагає призначення антиоксидантної терапії [14], особливо за умов фізичних навантажень, які провокують оксидативний стрес [13].

#### **Висновки.**

1. Активізація ПОЛ реструється у всіх хворих на нестабільну стенокардію; більш значні зрушення рівнів МДА і ДК тромбоцитів характерні для несприятливого прогнозу захворювання.
2. Зростання МДА і ДК еритроцитів у гострій фазі НС дозволяє прогнозувати подальший розвиток дестабілізації.

**Література.** 1. Барац С.С., Смоленская О.Г. Перекисное окисление липидов и гиперурикемия у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1989. – № 2. – С.51-54. 2. Белоусов В.А. Азизова О.А., Разумов В.Б. и др. Влияние веропамила на функциональное состояние тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1989. – №2. – С.42-45. 3. Кузьменко Д.И., Лантев Б.И. Оценка резервов липидов сыворотки крови для перекисного окисления в динамике окислительного стресса у крыс // Вопросы медицинской химии. – 1999. – № 1. – С. 56-59. 4. Чиквашвили Д.И., Ашмарин И.Ю., Самко А.Н. Компьютерная двухмерная эхокардиография. Возможности и ограничения метода при определении общей и локальной сократительной функции левого желудочка // Бюлл. ВКНЦ АМН СССР. – 1986. – №2. – С.100-107. 5. Шатилина Л.В., Бикова Н.О., Борисенко Л.В. и др. Состояние мембран и особенности перекисного окисления липидов тромбоцитов у больных с нестабильной стенокардией // Кардиология. – 1989. – №2. – С.45-49. 6. Ardlie N.G., Selley M.L., Simons L.A. Platelet activation by oxidatively modified low density lipoproteins // Atherosclerosis. – 1989. – Vol. 76, №2-3. – P.117-124. 7. Caruzzo C., Varbella F., Caruzzo E. L'ipotesi lipidica nell'eziopatogenesi della cardiopatia ischemica: conferme e dubbi dai vrial di prevenzione primaria // Minerva cardioangiol. – 1989. – Vol. 37, №4. – P. 161-167. 8. Dargel R. Lipoproteine und Ktiopathogenese der Atherosklerose // Zbl. allg. Pathol. und pathol. Anat. – 1989. – Vol.135, №6. – P.501-504. 9. DinÈirc D., Jovirc P., Obradovic S. et al. Lipid peroxidation intensity and lipid status parameters in the estimation of the severity of ischemic heart disease // Vojnosanit Pregl. – 1998. – Vol. 55, № 4. – P. 359-367. 10. Holvoet P., Vanhaecke J., Janssens S. et al. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease // Circulation. – 1998. – Vol. 15. – P.1487-1494. 11. Khan M.A., Baseer A. Increased malondialdehyde levels in coronary heart disease // J. Pak. Med. Assoc. – 2000. – Vol. 50, № 8. – P. 261-264. 12. Kostner K., Hornykewycz S., Yang P. et al. Is oxidative

stress causally linked to unstable angina pectoris? A study in 100 CAD patients and matched controls // *Cardiovasc Res.* – 1997. – Vol. 36, № 3. – P.330-336. 13. *Leaf D.A., Yusuf M., Gallick D., Kleinman M.T.* Exercise-induced oxidative stress in patients during thallium stress testing // *Am. J. Med. Sci.* – 1998. – Vol. 315, № 3. – P.185-187. 14. *Meraji S., Abuja P.M., Hayn M. et al.* Relationship between classic risk factors, plasma antioxidants and indicators of oxidant stress in angina pectoris (AP) in Tehran // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol. 150, № 2. – P. 403-412. 15. *Oldroyd K.G., Chopra M., Rankin A.C. et al.* Lipid peroxidation during myocardial ischaemia induced by pacing // *Britt. Heart J.* – 1990. – Vol. 63, №2. – P.88-92. 16. *Schimke I., Papias B.* Beziehungen zwischen dem Stoffwechsel freier Radikale und der Pathogenese chronischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen am Beispiel von Atherosklerose // *Z. Klin. Med.* – 1987. – Vol. 42, №12. – P.1045-1048. 17. *Theroux P.A.* A pathophysiologic basis for the clinical classification and management of unstable angina // *Circulation.* – 1987. – Vol.75, №6. – P.103-109.

## PLASMA LIPID PEROXIDATION: DISTINCTIVE FEATURES OF REALIZATION WITH ACUTE FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

*V.K. Tashchuk, I.F. Meshchyshen, K.G. Tashchuk*

**Abstract.** In order to determine the distinctive features of the clinical course for restabilization processes of acute forms of ischemic heart disease (IHD) under conditions of a prolonged follow-up (1 years) and disturbances of the system of lipid peroxidation (LP) the authors have examined 385 patients with unstable angina (UA). A loading test of transesophageal electrocardiostimulation has been carried out and the blood content of LP-malondialdehyde and dien conjugates (MA and DC) have been determined, except the levels of cholesterol and its fraction. A considerable increase of the plasma levels of MA-modified lipoproteins under conditions of the development of acute coronary syndromes has been demonstrated. A more marked accretion of MA and, especially, DC thrombocytes in UA patients with unfavourable versions of the disease course has been observed.

**Key words:** plasma lipid peroxidation, malon dialdehyde, dien conjugates, ischemic heart disease.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшло до редакції 3.03.2001 року