

*Л.Д. Тодоріко, К.В. Рихліцька*

## СТАН ПЕРОКСИДНОЇ ОКСИДАЦІЇ ЛІПІДІВ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ ТА ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Кафедра госпітальної терапії клінічної фармакології та професійних хвороб  
(зав. - проф. М.Ю. Коломоєць)  
Буковинського державного медичного університету

**Резюме.** Питання частоти поєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) та бронхіальної астми (БА), роль процесів вільнорадикального окиснення ліпідів у патогенезі формування поєднаної патології на сьогоднішній день практично не досліджено. В огляді висвітлена роль процесів пероксидного окиснення ліпідів у формуванні ішемії при ІХС і запалення при БА та взаємозв'язок цих процесів при поєднанні вказаних захворювань.

**Ключові слова:** запалення, ішемія, пероксидне окиснення ліпідів.

**Вступ.** Останнім часом все більшого значення для наукових досліджень набуває проблема поєднаної патології, зокрема ІХС та БА. У першу чергу це пов'язано зі збільшенням геріатричної популяції населення, оскільки саме в осіб старечого віку постійно діагностується декілька захворювань різних органів та систем і є схильність до поліморбідності.

Бронхіальною астмою страждають більше 100 млн. чоловік у світі, у середньому в країнах Європи більше 5% населення. Розповсюдженість захворювання становить 0,5-30% дорослого населення у різних регіонах. БА скорочує середню тривалість життя чоловіків на 6,6 року та жінок - на 13,5 року, є причиною інвалідизації в 1,5% загального числа інвалідів та 1,4% усіх госпіталізацій [6,8].

**Мета дослідження.** Встановити роль процесів вільнорадикального окиснення ліпідів у патогенезі формування БА з ІХС.

Сучасна концепція БА базується на визнанні провідної ролі мембрано-деструктивних процесів. Порушення структурно-функціональної організації клітинних мембран, інтенсифікація вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ), дестабілізація імунної системи значною мірою визначає патофізіологічні і клінічні критерії запалення та прогноз [1,11].

Незаперечним є факт, що патологія серцево-судинної та бронхолегеневої систем значно зросла внаслідок погіршення екоантропогенної ситуації, що вимагає використання найновітніших досягнень сучасної медичної науки.

ІХС проявляється симптомами та ознаками ішемії міокарда [3,5]. На даний час зібрані експериментальні та клінічні дані, що вказують на суттєву роль активації процесів перекисного окиснення ліпідів при ішемії міокарда [4,6,7,12]. Інтенсифікація процесів ПОЛ у мембранах кардіоміоцитів і ендотеліоцитів зумовлює пошкодження структури та порушення функції серця [3].

Основною патогенезу ІХС є атака біомембран активними формами кисню, що є однією з ланок ішемії [4,30]. При тривалому впливі гіпоксичного фактору відбувається перебудова окиснювально-відновних процесів, у напрямку надмірної активації процесів ліпопероксидації, які відіграють провідну роль у патогенезі коронарних уражень серця, упершу чергу внаслідок пошкодження кардіоміоцитів і стінки артерій токсичними продуктами їх метаболізму [12,19]. Оскільки ішемія супроводжується зниженням енергетичного потенціалу кардіоміоцитів, а підтримання катіонного градієнта - енергозалежний процес, що супроводжується зростанням транспорту іонів кальцію в клітини і виходом його із внутрішньоклітинних депо [32,35].

Активація цього процесу призводить до стимуляції метаболічних процесів у клітинах з підвищенням їх потреби в кисні та АТФ і проходить в умовах зниження надходження кисню в клітину. Паралельно відбувається гальмування активності антиоксидантних ферментів [23].

Як відомо, при ІХС, окрім місцевих порушень метаболізму в міокарді, виникають складні зміни зі сторони апарату дихання, кровообігу, компенсаторних механізмів. При ІХС встановлено важливу роль вільних радикалів (ВР), (які утворюються *in situ*) у виникненні "кисневого парадоксу": зменшення концентрації кисню призводить до збільшення вмісту активних форм кисню (АФК). Активні кисневі радикали, у свою чергу призводять до альтерації кардіоміоцитів, яка виявляється збільшенням ділянки некрозу після швидкого відновлення кровотоку в ішемізованій ділянці [3, 24].

Пероксиди ліпідів, що утворюються ферментним чи неферментним шляхом у зв'язку з їх високою реакційною здатністю, є потенційно небезпечними для нормального перебігу низки метаболічних процесів [8,13]. Так, ліпопероксидази можуть інактивувати деякі ферментні системи, спричиняючи деструкцію SH-вмісних сполук, деполімеризацію ДНК, тобто, можуть зумовлювати розвиток пошкоджувальної дії на клітину [10,9]. Комплекс захисних механізмів захищає клітину від надлишкового накопичення в ній токсичних продуктів ВРОЛ. Однак при розвитку низки патологічних процесів і дії деяких агентів ці захисні механізми не спроможні запобігти посиленому перекисному окисненню ліпідів мембран клітин та ендоплазматичного ретикулула (Ferrari R., Cecconi C., 1991).

Первинна активація ПОЛ носить переважно інформаційний характер, сигналізуючи організм про небезпеку і, незалежно від природи діючого агента, включає стереотипну реакцію - відповідь організму у вигляді мобілізації стрес-реалізуючих систем: гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадренотропної, симпатoadреналової та інших [15,16]. Оскільки спосіб включення цих систем є універсальним і відбувається через активацію ВР і перекисних реакцій, то адаптивна відповідь організму також формується через загальні механізми стреслімітувальних систем, серед яких чи не головну роль відіграє потужність ендогенної антиоксидантної системи (АОС) [2,6].

Згідно із сучасними уявленнями, метаболічна система активації ПОЛ і реактивної мобілізації АО-потенціалу представлена наступними складовими:

1. Кисень, як основний ініціатор ВР-реакцій і термінальний акцептор електронів в окисно-відновних процесах здатний до утворення активних кисневих метаболітів (АКМ) при одно-, дво-, чи тривалентному відновленні ( $O_2^-$ ,  $OH$ ,  $HO_2$ ,  $H_2O_2$ ) і до утворення молекули  $HO$  при чотирьохелектронному відновленні цитохромоксидазою дихального ланцюга мітохондрій [14].

2. Крім цих відновних продуктів кисню, до АКМ відносять синглетний кисень ( $^1O_2$ ), оксид азоту (NO), піроксинітрил (ONOO $^-$ ) тощо, а також продукти ПОЛ -

пероксидні (RO<sub>2</sub><sup>-</sup>) й алкоксильні (RO) радикали. АКМ утворюються в рідинному середовищі організму в результаті спонтанної дисмутації між собою, за участі металів змінної валентності, а також під час функціонування багатьох ферментних систем (дихального ланцюга мітохондрій, мікросомального окиснення, переходу оксигемоглобіну в метгемоглобін, ксантиоксидазної реакції, метаболізму катехоламінів, функціональної активності фагоцитарних та тромбоцитарних клітин крові). Як правило, АКМ є нестабільними сполуками, але час їх життя в біологічних системах суттєво відрізняється (від 10<sup>-9</sup> для OH, 7с для RO<sub>2</sub><sup>-</sup>, 1-10с для NO і до 24 год для радикала семихінону, утвореного при окисненні катехоламінів). Відповідно радіус дифузії кожного з них у живих системах і біологічні ефекти, утворені їх взаємодією з ліпопротеїдними структурами клітин, суттєво відрізняються. Усі активні форми кисню є дуже реакційноздатними, але головним ініціатором ліпопероксидного окиснення поліненасичених високомолекулярних жирних кислот (ПНВМЖК) біомембран є супероксиданіон (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Цей радикал одноелектронного відновлення кисню запускає ланцюг ВР-реакцій, утворюючи первинні (дієнові, триєнові, тетраєнові кон'югати, гідропероксили ліпідів) та вторинні (малоновий альдегід) продукти ПОЛ [18,20,40].

Було визначено, що незалежно від тяжкості перебігу БА, її тривалості або періоду, у мембранах еритроцитів спостерігається підвищення концентрації малнового альдегіду (МА) [21,26]. Виходячи з наведених фактів, слід додати, що еритроцити є своєрідно цінним об'єктом для визначення рівня ПОЛ. Однією з властивостей еритроцитів є низький рівень обмінних процесів у них. Це зумовлює відповідні зміни їх біологічних мембран, що може вірогідно відображати сумарний рівень зовнішніх впливів та, зокрема, інтенсивності ПОЛ.

Аналогічні пасивні властивості щодо вільнорадикальної атаки має плазма крові, в якій також виявлено зростання вмісту МА та гідропероксидів ліпідів (ГПЛ) як у період нападів БА, так і меншою мірою після них [2,8,22].

Було також вірогідно встановлено у ході ряду досліджень, що відсутність змін у плазмі крові супроводжувалася вірогідним зростанням вмісту МА в еритроцитах мембран. Ці розбіжності можуть бути зумовлені різним складом мембран еритроцитів та ліпідів плазми крові. Зокрема, основним джерелом останніх є ліпопротеїди, які утворюються в кишечнику та печінці, а отже, значною мірою можуть залежати як від функції органів, так і від вживання про- або антиоксидантів із харчовими продуктами [2,18,28]. З теоретичної точки зору існує певне протиріччя між ізольованим посиленням ПОЛ у мембранах еритроцитів і в плазмі крові, оскільки відбувається безперевний обмін між ліпопротеїнами та клітинами, з якими вони контактують. Тому аналіз взятої натще крові здебільшого відображає внутрішні метаболічні зміни процесів ПОЛ у організмі, які, імовірно, позитивно пов'язані в усіх "пасивних" мембранах [25,27].

Отже, аналізуючи процеси ПОЛ крові при БА, необхідно враховувати можливість різноспрямованих біохімічних змін у різних її складових та наявність різноманітних за клінічним та патофізіологічним значенням станів, які вимагають детального дослідження.

Важливу роль у посиленні інтенсивності процесів ПОЛ при БА може відігравати активація лейкоцитів, здатних продукувати надмірну кількість супероксидного аніона (СОА) - основного попередника вільнорадикальних сполук в організмі. На сьогодні відомо, що еозинофільні, нейтрофільні гранулоцити мають таку властивість [32,37]. Причому слід зазначити, що більша схильність до генерації СОА лейкоцитами периферичної крові, виявлена багатьма дослідниками, зумовлює паралельне посилення інтенсивності ПОЛ у плазмі крові та еритроцитах, які безпосередньо контактують з активованими клітинами [2,32,28,24].

До основного класу ефекторних клітин, які беруть участь в алергійних реакціях, відносять еозинофільні гранулоцити – їх кількість часто збільшується в периферичній крові при більшості варіантів перебігу БА. Незалежно від вираженості цитозу, еозинофільні гранулоцити у хворих на БА виділяють відносно велику кількість СОА, причому як спонтанно, так і завдяки стимуляції різноманітними речовинами. Зокрема, доведено, що більш інтенсивне виділення СОА еозинофільними гранулоцитами периферичної крові спостерігається при активації їх хемотаксичним пептидом FLMP, зимозаном та виявлено аналогічну закономірність при дії інтерлейкіну ІЛ-5. Активації еозинофільних гранулоцитів при БА можуть також сприяти тромбоцитарний фактор росту, фактор активації тромбоцитів, лейкотриєн В<sub>4</sub>, які здатні стимулювати продукцію СОА. Потенційними активаторами виділення СОА еозинофільними гранулоцитами можна вважати

фібронектин та молекули клітинної адгезії ICAM-1. Отже, наявні дані свідчать про потенційну роль еозинофільних гранулоцитів в ініціації процесів ПОЛ при БА [2,20,23,36].

Іншим класом клітин, які можуть продукувати вільнорадикальні речовини, є нейтрофіли гранулоцити. Нейтрофіли пов'язують, в основному, з патогенезом формування інфекційнозалежного варіанта перебігу БА. Так, нейтрофільні гранулоцити периферичної крові хворих на БА виявили вірогідно вищу активність у продукуванні СОА порівняно зі здоровими особами. Свідченням участі зазначених клітин у процесах вільнорадикальної оксидації є посилення їх хемілюмінесценції під час загострення БА та одночасне зростання вмісту МА в плазмі крові. Можна припустити, що крім еозинофільних гранулоцитів, нейтрофіли також беруть участь у генерації активних форм кисню і їх можна вважати додатковим чинником підтримання прооксидантного статусу при БА [25,20,38,39].

Таким чином, джерелом активованих клітин периферичної крові при БА може бути рециркулюючий пул лейкоцитів, активованих у дихальних шляхах внаслідок антигенної або іншої провокації.

Високий прооксидантний рівень може зумовлюватися моноцитами периферичної крові, які спонтанно або завдяки стимуляції здатні виділяти значну кількість СОА при загостренні БА незалежно від ступеня її тяжкості у порівнянні зі здоровими особами.

Проте в бронхіальному дереві існують клітини, які здатні до генерації вільних радикалів, але не рециркулюють у периферичну кров і тому можуть зумовлювати деяку невідповідність між показниками ПОЛ у зазначених компартментах. До таких клітин відносять альвеолярні макрофаги (АМ), участь яких у патогенезі БА добре вивчена та вважається доведеною. Їх активація настає негайно після алергійного провокаційного тесту і проявляється збільшенням продукції СОА [2,5,31].

Висунуто ряд гіпотез про те, що існують речовини, здатні пригнічувати виділення вільних радикалів та вторинно нормалізувати або знижувати активність компонентів АО-систем. Зокрема, певну роль може відігравати гістамін, який пригнічував прдукцію СОА периферійними лейкоцитами та паралельно послаблював активність СОД крові хворих на БА. Аналогічні результати спостерігали при виділенні IL-1 та IL-6 мононуклеарами, які також пригнічували активність СОД [2,6,33,37].

**Висновок.** Інтинсифікація ВР-реакції зумовлює насамперед пошкоджувальний, руйнівний вплив на біоструктури функціональних систем організму і бере участь у патогенезі формування запалення БА та гіпоксії і значно поглиблює ішемію та метаболічні розлади при ІХС.

**Перспективи подальших досліджень.** Питання патогенезу, клініки, діагностики поєднаної патології, зокрема БА та ІХС на сьогоднішній день потребують подальшого дослідження з метою диференційованого лікування в окремого пацієнта.

**Література.** 1. Абдусалимов А.Б., Шафер А.М. Эффективность мембраностабилизирующей терапии при бронхиальной астме //Терапевт. арх.-2001.-№3.- С.32-34. 2. Абрахманова Л.М. и др. Особенности экспрессии активных форм кислорода клетками крови у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой //Терапевт. арх. – 2001.-Т.73, №3.-С.45-48. 3. Амапуни В.Г., Сафарян М.Д. Определение соотношений между оксидантной и антиоксидантной системой защиты в патогенезе бронхиальной астмы//Терапевт. арх. – 1989.-№8.-С.96-100. 4. Амапуни В.Г., Сафарян М.Д. Перекисное окисление липидов и антиокислительная система у больных бронхиальной астмой и астматическим бронхитом в условиях дозированной физической нагрузки// Терапевт.арх. – 1996.-№4.-С.23-25. 5. Богачев И.В., Алексеев Л.Л., Подліпаев М.Д. Стан пероксидного окиснення ліпідів у конденсаті вдикуваного повітря при бронхіальній астмі в дітей в умовах санаторно-курортного лікування// Педіатрія, акушерство та гінеколог.-2000.- №4.-С.14-16. 6. Безкоровайная С.И., Батыров Г.Б., Морозова А.Д. Состояние циклических нуклеотидов перекисное окисление липидов при бронхообструктивном синдроме/В кн.: Актуальные вопросы пульмонологии и кардиологии детского возраста. Сб. научных трудов. Харьков, 1998.-С.54-58 7. Болевич С.А., Даниляк И.Г., Коган А.В. Новые доказательства включения активных форм кислорода в патогенез бронхиальной астмы//Пульмонология.- 2001.-№1.-С.18-24. 8. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологической мембране// Терапевт. арх. –1999.- №6.-С.62-65. 9. Герасимов С.В. Пероксидна оксидация ліпідів та антиоксидантний захист при бронхіальній астмі//Укр. мед. часопис-2000.- №1. 10. Гуріна О., Глущенко А. Перебіг вільнорадикальних процесів і підбір антиоксидантної терапії при ішемічній хворобі серця //Ліки України.-2003.-№4.-С.13-19. 11. Глущенко А.В. Інтенсивність процесів вільнорадикального окислення ліпідів у хворих на ішемічну хворобу серця// Бук. мед. вісник.-2002.-Т.6,№2-3.-С.24-25. 12. Горюхова С.Г. Особенности сердечной недостаточности в пожилом возрасте//Клин. геронтол.- 2002.-Т.8, №2.-С.28-35. 13. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. Аевит и глутаминовая кислота в лечении больных бронхиальной астмой//Клин. мед.- 2001.- №73(5).-С.50-53. 14. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови, перекисное окисление липидов и антипероксидная защита у больных бронхиальной астмой //Терапевт. арх. – 2000.- №3.-С.54-57. 15. Джунелов А.Б., Балаболкин И.И., Гордеева Г.Ф. Влияние патогенетической терапии на состояние

метаболизма липидов мембран лимфоцитов при полинозах у детей // *Вопр. материнства и детства.* - 1991. - №4. - С.28-31. 16. *Дубинина Е.Е.* Некоторые особенности функционирования ферментной антиоксидантной защиты плазмы крови человека // *Биохимия.* - 1993. - №2. - С.268-273. 17. *Слісєєва О., Тимочко М., Абрамович О. та ін.* Стратегія і тактика антиоксидантного захисту в клініці внутрішніх хвороб // *Укр. мед. часопис.* - 2003. - №3. - С. 92-99. 18. *Заславкая Р.М., Калинина Е.В., Комиссарова И.А.* Связь показателей гемодинамики и редокс-статуса эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста // *Клин.мед.* - 2000. - №7. - С.46-49. 19. *Изнатова Г.Л., Волчегорский И.А.* Состояние перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой // *Междунар. мед. ж.* - 1999. - №3. - С.36-37. 20. *Клебанов Г.И., Теселкин Б.О.* Антиоксидантная активность сыворотки крови // *Вестн. РАМН.* - 1999. - №2. - С.15-22. 21. *Колкосов А.Н., Гольдберг Ю.М., Мищенко В.П.* Перекисное окисление липидов и гемостаз на этапа формирования хронического бронхита и бронхиальной астмы // *Пульмонология.* - 2002. - №1. - С.38-43. 22. *Кубышкин А.В., Богадельников и др.* Возможности использования антиоксидантов в терапии болезней легких // *Пульмонология.* - 1993. - №1. - С.83-88. 23. *Крылов К.К., Олехнович В.И., Сорогин В.М., Жогин С.В.* Показатели активности фосфолипаз, перекисное окисление липидов и антиоксидантов в бронхиальном секрете у детей с бронхолегочными заболеваниями // *Вопр. мед. химии.* - 1999. - №1. - С.52-55. 24. *Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н.* Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // *Кардиология.* - 2002. - Т. №7. - С.48-61. 25. *Охленович В.В., Крылов В.И.* Характеристика мембранодестабилизирующих процессов при бронхиальной астме у детей по данным исследования бронхиального секрета // *Педиатрия.* - 2000. - №8. - С.11-15. 26. *Полянська О.С.* Активність процесів ліпопероксидації при нестабільній стенокардії та інфаркті міокарда // *Бук. мед. вісник.* - 2002. - Т.6. - №2. - С.77-79. 27. *Подколотин А.А., В.И. Донцов, В.Н. Крутько, Маргеладзе А.Г., Мрикаева О.М., Жукова Е.А.* Антиоксидантная защита организма при старении и некоторых патологических состояниях с ним связанных // *Клин. геронтол.* - 2001. - № 3-4. - С.50-58. 28. *Решетар О.І.* Стан системи "пероксидного окиснення ліпідів-антирадикальний захист" у хворих на хронічний обструктивний бронхіт у процесі лікування залежно від статі // *Наук. вісн. Ужгород. ун-ту, серія "Медицина".* - 2003. - вип.19. - С.194-197. 29. *Скорощод Н.І.* Бронхіальна астма: ферментативний статус сироватки крові за умов терапії з антиоксидантами // *Укр. бальнеол. ж.* - 2002. - №1. - С. 70-73. 30. *Тимченко О.Г., Середенко М.М., Портниченко В.І., та ін.* Фізіологічна характеристика антиоксидантних властивостей ліпідів при бронхіальній астмі у дітей // *Фізіол. ж.* - 2001. - №1. - С.47-52. 31. *Тодоріко Л.Д.* Адаптаційні можливості та механізм декомпенсації ферментів системи глутатіону при бронхіальній астмі та хронічному обструктивному бронхіті // *Гал. лікар. вісник.* - 1998. - Т.5, №1. - С.78-82. 32. *Трахимович А.А.* Стан антиоксидантної системи та його корекція при коронарних ураженнях серця // *Укр. ревматол. ж.* - 2001. - №3-4(5-6). - С.86-88. 33. *Треумова С.И.* Антиоксидантная активность и перекисное окисление липидов у больных бронхиальной астмой // *Лікар. справа.* - 2000. - №6. - С.76-77. 34. *Трубинов Г.В., Варшавский Б.Я. и др.* Оксидантный и антиоксидантный статус у больных хроническим бронхитом и пневмонией // *Пульмонология.* - 1995. - № 8 - С.34-36. 35. *Чичерина Е.П. и др.* Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой // *Пульмонология.* - 2003. - №6. - С. 97-102. 36. *Abe M.C., Chao T.S., Solway J. et al.* Hydrogen peroxide stimulates mitogen-activated protein kinase in bovine tracheal myocytes: implantation airway diseases // *Cell biology.* - 1994. - №11. - P.57-58. 37. *Bach M.K., Brashler J.R., Jonson H.G. et al.* Activation of human eosinophils by late - derived growth factor // *Allergy Immunol.* - 1997. - №2. - P. 121-129. 38. *Coeffier E., Joseph D., Vargafig B.B.* Activatin of guena pig eosinophils recombinant IL-5 - Selectiv priming to late - activating factor - acether and interference of its antagonists // *Immunol.* - 1997. - №8. - P.95-102. 39. *Lee T., Lanse S.* The role of macrophags in the mechanism of airway inflammation in asthma // *Resp. Dis.* - 1992. - №2. - P.27-30. 40. *Moshenin V.* Airway responses to nitrogen dioxide in asthmatic subjects // *Toxicol. Environ. Healht.* - 1998. - №22 (4). - P.71-80.

## THE CONDITION OF LIPID PEROXIDATION IN CASE OF BRONCHIAL ASTHMA AND ISCHEMIC HEART DISEASE

*L.D. Todoriko, K.V. Rykhlytska*

**Abstract.** The questions of the rate of the combination of ischemic heart disease (IHD) and bronchial asthma (BA), the role of free-radical lipid oxidation in the pathogenesis of the formation of combined pathology have not been practically examined nowadays. The review deals with the role of processes of lipid peroxidation in the formation of ischemia in case of IHD and inflammation in case of BA and a correlation of these processes in case of a combination of the above mentioned disorders.

**Key words:** inflammation, ischemia, lipid peroxidation.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

*Buk. Med. Herald.* - 2005. - Vol.9, №1. - P.144-148.

Надійшла до редакції 01.02.2005 року