

СЕКЦИЯ «ГУМАНИТАРНЫЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ НАУКИ.
МЕДИЦИНА»

УДК 616.248 : 616.36-002.2 : 616.15

ДУДКА Т.В., ХУХЛИНА О.С., ДУДКА И.В.

ОКСИДАТИВНЫЙ И НИТРОЗИТИВНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ
ВЗАИМООТЯГОЩЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХРОНИЧЕСКОГО
НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА

Аннотация. Статья посвящена комплексному сравнительному исследованию интенсивности процессов свободнорадикального окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты у больных бронхиальной астмой и хроническим некалькулезным холециститом по сравнению с больными бронхиальной астмой и хроническим некалькулезным холециститом с изолированным течением. Полученные результаты дают основания сделать вывод, что наиболее значительно эти показатели изменяются у лиц, больных бронхиальной астмой и коморбидным хроническим некалькулезным холециститом.

Ключевые слова: свободнорадикальное окисление липидов, оксидативный стресс, бронхиальная астма, хронический некалькулезный холецистит.

T.V. DUDKA, O.S. KHUKHLINA, I.V. DUDKA

OXIDATIVE AND NITROZITIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF MUTUAL
AGGRAVATION OF BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC NON-STONE
CHOLECYSTITIS

Summary: The article is devoted to comprehensive comparative study of the intensity of free radical oxidation of lipids and antioxidant protection in patients with bronchial asthma and chronic non-stone cholecystitis compared with patients suffering from asthma and chronic cholecystitis with isolated course. The results obtained during the research give reason to conclude that these indices undergo the most significant changes in individuals suffering from asthma with comorbid chronic non-stone cholecystitis.

Keywords: free radical oxidation of lipids, oxidative stress, asthma, chronic non-stone cholecystitis.

Постановка проблемы и анализ последних исследований.

Болезни органов дыхания остаются наиболее распространенной патологией в структуре заболеваемости населения Украины [2]. Заболеваемость бронхиальной астмой (БА) в Украине выросла на 4,2 % (2011р.). Заболевания пищеварительной системы (ПС) – одни из наиболее частых и тяжелых видов висцеральной патологии, сочетающейся с бронхиальной астмой и вносящих вклад в формирование взаимного отягощения [3, 6]. БА – это одна из наиболее

распространенных патологий органов дыхания, которая очень часто сочетается с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) [4].

Согласно современному представлению, в развитии и прогрессе БА значительную роль играет свободнорадикальное окисление липидов (СРОЛ) [2, 7], которое является одним из важнейших механизмов регуляции состояния мембран и клеток [1, 10]. По результатам опубликованных и доступных нам исследований можно утверждать, что продукты СРОЛ участвуют в

патологических изменениях, которые наблюдаются при БА и ХНХ [4, 9].

Цель исследования. Установить состояние оксидантно-протооксидантного гомеостаза у больных с сочетанным течением хронического некалькулезного холецистита и бронхиальной астмы.

Материал и методы. Исследование проведено у 46 больных: 15 больных БА легкого и средней тяжести персистирующего течения (1-я группа), 15 больных БА легкого и средней тяжести персистирующего течения с коморбидным ХНХ в фазе обострения (2-я группа), 16 больных ХНХ в фазе обострения (3-я группа), контрольная группа – 15 практически здоровых добровольцев (ПЗД) соответствующего возраста. Больным было проведено исследование вентиляционной функции легких (компьютерная спирография); ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, желчного пузыря (ЖП) и поджелудочной железы; динамическое УЗИ. Определяли: содержимое в крови молекулярных продуктов перекисного окисления липидов – изолированных двойных связей (ИДС), диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (К/СТ); малонового альдегида (МА) в плазме крови и эритроцитах; содержимое в крови восстановленного глутатиона (ВГ); активность ферментов системы антиоксидантной защиты (АОЗ) – глутатионпероксидазы (ГП), глутатион-S-трансферазы (ГТ), каталазы с помощью наборов реакти-

вов фирмы «Danush Ltd» (г. Львов) по стандартным методикам [5]. Активность ферментов плазмы крови рассчитывали на 1г гемоглобина (Hb). Интенсивность нитрозитивного стресса изучали по содержанию в крови стабильных метаболитов монооксида азота (NO) (нитритов, нитратов) по методу L.C. Green.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных свидетельствует об интенсификации процессов СРОЛ во всех группах обследованных больных. Из первичных продуктов СРОЛ существенно возросли ИДС во всех группах обследованных. Так, в 1, 2 и 3-й группах обследованных содержание ИДС было выше сравнительно с ПЗД соответственно в 1,4 раза, 1,7 и 1,6 раза соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, выявлена значительная достоверная разница между показателями у пациентов 2 и 1 группы – 20,9% ($p < 0,001$), что указывает на роль ХНХ в коморбидности БА и ХНХ.

Меньше возросли показатели К/СТ и ДК. В 1-й группе К/СТ в плазме крови были выше на 12,0%, а ДК – в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой ПЗД. Во 2-й группе ДК и К/СТ были выше соответственно в 1,7 раза и на 21,7% ($p < 0,05$) сравнительно с ПЗД, что свидетельствует о наибольшей активации СРОЛ в данной группе обследованных. В 3-й группе обследованных К/СТ были выше на 16,9% ($p < 0,01$), а ДК – в 1,6 раза ($p < 0,05$) сравнительно с нормальными уровнями (табл. 1).

Таблица 1. Интенсивность свободнорадикального окисления липидов у лиц, больных бронхиальной астмой (1 гр.), бронхиальной астмой и хроническим некалькулезным холециститом (2 гр.), хроническим некалькулезным холециститом (3 гр.) и у практически здоровых лиц, ($M \pm m$)

Группы обследованных	ИДС, E ₂₂₀ /мл	К/СТ, E ₂₇₈ /мл	ДК, E ₂₃₂ /мл	МА плазмы, нмоль/мл	МА эритроцитов, нмоль/мл
ПЗД (n = 15)	2,89 ± 0,02	0,83 ± 0,02	1,46 ± 0,03	2,22 ± 0,09	8,07 ± 0,41
Группа 1 (n = 15)	4,12 ± 0,06 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	0,93 ± 0,02 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	2,21 ± 0,03 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	2,62 ± 0,04 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	10,51 ± 0,03 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$

Группа 2 (n = 15)	4,98 ± 0,07 p < 0,001 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05	1,01 ± 0,02 p < 0,001 p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05	2,41 ± 0,04 p < 0,001 p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	3,77 ± 0,05 p < 0,001 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05	12,45 ± 0,04 p < 0,001 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,05
Группа 3 (n = 16)	4,74 ± 0,06 p < 0,001	0,97 ± 0,02 p < 0,01	2,34 ± 0,03 p < 0,001	2,99 ± 0,03 p < 0,001	11,7 ± 0,13 p < 0,001

Примечания: 1. p – достоверность разницы показателей сравнительно с группой ПЗД;

2. p₁ – достоверность разницы показателей сравнительно с больными 3 группы;

3. p₂ – достоверность разницы показателей между больными 2 и 1 групп

Значительно возрос уровень конечных продуктов СРОЛ, особенно МА эритроцитов во всех группах обследованных (табл. 1). Так, в 1-й группе пациентов МА плазмы и МА эритроцитов были выше соответственно на 18,0% и 29,8% (p<0,001). Наивысшим сравнительно с показателем у ПЗД было содержимое МА плазмы и МА эритроцитов во 2-й группе больных соответственно на 69,8% и 54,3% (p<0,01). В 3-й группе обследованных МА плазмы был выше на 34,7%, а МА эритроцитов – на 44,4% (p<0,01) по сравнению с нормальными величинами. Следует заметить наличие разницы между показателями МА эритроцитов в обследованных 2-й группы по сравнению с 1-й группой на 24,5% (p<0,01), а МА плазмы – на 51,8% (p<0,01), и значительно меньшую разницу между показателями во 2-й и 3-й группах (p<0,01), что указывает на роль воспалительного процесса в ЖП у больных с коморбидным течением ХНХ и БА. Данные изменения свидетельствуют о значительной интенсификации процессов СРОЛ. Повышение уровня первичных и вторичных продуктов СРОЛ у лиц, больных БА и ХНХ, является критерием интенсивности повреждения тканей активными формами кислорода и значительной активации оксидативного стресса.

Между показателями первичных и конечных продуктов СРОЛ и скоростными показателями функции внешнего дыхания, а также показателями морфофункционального состояния желчного пузыря и гомеостаза желчи установлена кор-

реляционная взаимосвязь, которая подтверждается установленными многочисленными корреляционными связями разной силы. Наивысшая сила корреляционных взаимосвязей установлена между показателями гомеостаза желчи и воспаления и содержимым в крови промежуточных и конечных продуктов СРОЛ, что указывает на существенную взаимосвязь воспалительного процесса в ЖП и интенсификации оксидативного стресса. Наличие взаимосвязи интенсивности перекисного окисления липидов и ОФВ₁ несколько низшей силы указывает на несколько меньшее участие БА в коморбидности и вторичность формирования бронхообструктивного синдрома на фоне ХНХ.

Наряду с интенсификацией СРОЛ у наших пациентов происходит угнетение глутатионового звена антиоксидантной системы защиты. На это указывает достоверно более низкое содержимое ВГ в крови больных всех групп обследованных относительно показателей ПЗД. Так, в 1 и 2 группах ВГ был ниже соответственно на 15,1% и 29,0% (p<0,05) относительно ПЗД. В 3-й группе обследованных ВГ был ниже на 20,4% (p<0,05) сравнительно с нормальными величинами. Следует отметить, что содержимое ВГ снижается по мере нарастания свободнорадикальных процессов. Таким образом, максимальная интенсивность процессов СРОЛ наблюдается в группе больных БА, коморбидной с ХНХ, где содержимое ВГ снизилось максимально в ре-

зультате истощения интенсивным оксидативным стрессом.

У больных всех групп установлено повышение активности отдельных глутатион-зависимых ферментов и каталазы. Причем, наивысшая активность этих ферментов наблюдается у лиц 2-й группы. Так, активность ГП, ГТ и каталазы в обследованных данной группы была больше возрастной нормы соответственно на 20,3%, 23,0% и 50,6% ($p < 0,05$). С одной стороны, это указывает на значительную интенсификацию СРОЛ у этих пациентов, а с другой – является свидетельством сохранения компенсаторных возможностей ферментативных антиоксидантных систем. У лиц 1-й группы установлено наименьшее увеличение активности антиоксидантных ферментов, а именно – активность ГП и каталазы выше вековой нормы на 9,6% ($p < 0,05$) и 14,2% ($p < 0,05$) соответственно. Изменения активности ГТ были не достоверны. Несколько меньшая активность ферментов, сравнительно с показателями у больных 2-й группы, была отмечена у пациентов 3-й группы, где активность ГП и каталазы все же превышала вековую норму соответственно на 13,9% ($p < 0,05$) и 30,6% ($p < 0,05$), что, возможно, связано с меньшей интенсификацией СРОЛ в данной группе. Достоверного изменения активности ГТ у лиц 1 и 3 групп выявлено не было. Следует заметить, что достоверный рост активности ГТ на 23,0% ($p < 0,05$) сравнительно с обследованными 1-й и 3-й групп может свидетельствовать о компенсаторного повышении данного показателя в результате более значительной интенсификации процессов пероксидации.

Как известно, процесс интенсификации СРОЛ и состояние антиоксидантной системы защиты тесно взаимосвязаны между собой. В случае усиления СРОЛ сразу активируется система антиоксидантной защиты, которая помогает справиться организму с агрессией свободных радикалов и процессом пероксидации при условии достаточ-

ных компенсаторных возможностей данной системы [1, 8, 10]. О наличии взаимосвязи между состоянием факторов антиоксидантной системы и наличием воспалительного процесса в бронхах и ЖП свидетельствуют установленные многочисленные корреляционные связи разной силы между данными показателями у обследованных больных.

Кроме установленной активации оксидативного стресса, максимальный уровень которого мы наблюдали при условиях коморбидности БА и ХНХ, у этой категории больных была установлена существенная интенсивность нитрозитивного стресса. Так, содержимое стабильных метаболитов NO в сыворотке крови больных 1-й группы превышала показатель в ПЗД на 31,9% ($p < 0,05$), у больных 2-й группы – наблюдалось максимальное повышение показателя: на 41,9% ($p < 0,01$) относительно группы сравнения, и у больных 3-й группы содержимое стабильных метаболитов NO в сыворотке крови достоверно превышало показатель в ПЗД на 13,8% ($p < 0,05$), однако интенсивность была самой низкой.

Полученные данные совпадают с результатами ряда исследователей интенсивности нитрозитивного стресса у больных БА, в то же время, последняя растет при условиях коморбидности с ХНХ, хотя основную лепту в данный процесс вносит воспалительный процесс в бронхах.

Выводы. Таким образом, у пациентов с бронхиальной астмой течение хронического холецистита сопровождается интенсивным нитрозитивным и оксидативным стрессом, который возникает в результате усиления пероксидного окисления липидов на фоне существенного дисбаланса факторов антиоксидантной защиты. Полученные данные указывают на то, что повышенная интенсивность оксидативного стресса при условиях коморбидности БА и ХНХ предопределена, прежде всего, воспалительным процессом в ЖП, а также и наличием гипо-

ксии в результате бронхообструктивного синдрома. Фоном для этих процессов является истощение и недостаточность главного фактора антирадикальной системы – восстановленного глутатиона, что способствует компенсаторному повышению активности глутатион-зависимых ферментов: ГТ и ГП, а также каталазы, для эффективного противостояния свободнорадикальной агрессии. Интенсификация процессов СРОЛ ведет к нарушению микроциркуляции и обменных процессов в эпителии бронхов, поддерживает локальный воспалительный процесс в ЖП и бронхах, способствует угнетению тканевого дыхания с усилением тканевой гипоксии, что, в свою очередь, приводит к прогрессу бронхоспазма и бронхообструкции и играет важную роль в формировании и прогрессе БА при условиях ХНХ.

Литература.

1. Диагностическая ценность исследования перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты организма при бронхиальной астме в динамике / Лаврентьева О.В., Воронина Л.П., Дубина Д.Ш., Полунина О.С., Масляева Г.Ю // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 4. – С. 44-45.
2. Окислительный стресс в формировании гипоксии при тяжелой бронхиальной астме / Н.Б.Кармен, М.А.Абдуллаева, Л.В.Токарева // Пульмонология. – 2011. – Т.12. – С. 665-678.
3. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / С.М. Кириллов, М.М. Кириллов, И.И. Минченко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, №3. – С. 121-123.
4. Победьонна Г.П. Поширеність, особливості клініки і патогенезу бронхіальної астми, поєднаної з патологією органів травлення / Г.П. Победьонна, О.Г. Солоня // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2007. – №2. – С. 86-94.
5. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навч.-метод. посіб./ [В.М. Магальяс, А.О. Міхеєв, Ю.Є. Роговий та ін.]. –Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с.
6. Чамсутдинов Н.У. Патология желудочно-кишечного тракта у больных бронхиальной астмой и ее терапевтическая коррекция: автореф. дис. на соискание ученой степени. д-ра мед. наук: специальность 14.00.05 «Внутренние болезни» / Наби Умматович Чамсутдинов; ГОУВПО «Дагестанская государственная медицинская академия. – Махачкала, 2005. –38 с.
7. Asthma. Quick asthma facts and the faces of asthma. Geneva: World Health Organization; 2010.<http://www.who.int/respiratory/asthma/en>.
8. Cho Y.S. The role of oxidative stress in the pathogenesis of asthma / Y.S. Cho, H.B. Moon // Allergy Asthma Immunol. Res. – 2010. – Vol.2, №3. – P.183-187.
9. Dozor A.J. The role of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma / A.J. Dozor // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2010. – Vol.1203. – P.133-137.
10. Rahman I. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases / I. Rahman, S.K. Biswas, A. Kode // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol.533, №1-3. – P.222-239.

СТРАМБОВСКАЯ Н.Н.

ПЕРВИЧНЫЕ ТРОМБОФИЛИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ
ИНСУЛЬТОМ В Г. УЛАН-УДЭ (БУРЯТИЯ)

Резюме. Проведено исследование частоты прокоагулянтных аллельных вариантов R506Q (FVL), FII (G20210A), MTHFR (C677T) и оценка их клинико-прогностического значения среди лиц, больных ишемическим инсультом (210 человек: 98 женщин, 112 мужчин) разных этнических групп города Улан-Удэ (русские – 147 пациента, буряты – 63).

При молекулярно-генетическом исследовании было выявлено 60 случаев искомым мутаций. С аномалией Лейден выявлено 10 пациентов (4,7%); мутация в гене протромбина FII G20210A в гетерозиготном состоянии выявлена у 7 (3,3%) больных; дефект в гене MTHFR (C677T) обнаружен в 45 (21,3%) случаях, из них у 6 человек – в гомозиготной форме. В этнических субпопуляциях больных обнаружено сравнительно одинаковое количество носителей аллелей, однако при рассмотрении распределения аномалий в них отмечено отчетливое преобладание FVL у бурят, а MTHFR (C677T) у русских.

В результате исследования выявлено, что у пациентов – носителей мутаций более часто регистрировалась обширная зона инфаркта мозга, в остром периоде чаще развивались флеботромбозы в паретичных конечностях и инфекционно-воспалительные заболевания, а в анамнезе такие больные в 2 раза чаще переносили ОНМК и в 1,5 – инфаркт миокарда.

Ключевые слова: тромбофилии; инсульт; распространенность; прокоагулянтные мутации; этнические группы.

STRAMBOVSKAYA N.N.

PRIMARY THROMBOPHILIAS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE IN
ULAN-UDE (BURYATIA)

Summary. A study has been made to investigate frequency of procoagulant alleles R506Q (FVL), FII (G20210A), MTHFR (C677T) and their clinical and prognostic significance among patients with ischemic stroke and transitory ischemic attack (a total of 210 subjects, with 98 females and 112 males who belonged to different ethnic groups in the city of Ulan-Ude, among them 147 patients were Russians and 63 - Buryats).

Molecular genetic study revealed 60 cases of the mutations sought. FV Leiden mutation was found in 10 cases; G2021A prothrombin gene mutation was found in 7 heterozygous carriers (3.3% cases); MTHFR (C677T) gene mutation was revealed in 45 (21,3 %) cases, with 6 patients being homozygous carriers. Ethnic subpopulation groups showed an equal distribution of allele carriers, with FV Leiden mutation prevailing among Buryats and MTHFR (C677T) gene mutation – among Russians.

According to our study patients carrying gene mutations more often demonstrated enlarged areas of cerebral infarction, in an acute stage they more easily developed phlebothrombosis in parietic limbs and infectious inflammations. Their medical history more frequently registered acute cerebral circulation impairment (by 2 times) and myocardial infarction (by 1.5 times).

Key words: thrombophilias; stroke; incidence rate; procoagulant mutations; ethnic population groups.