

І.В.Трефаненко, М.Ю.Коломоєць, О.В.Андрусак

ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ ЛІПОКСИГЕНАЗИ НА СТАН ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ІЗ СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Кафедра госпітальної терапії та клінічної фармакології (зав. – проф. М.Ю.Коломоєць)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. При поєднаному перебігу ІХС та ХНХ відмічено пригнічення антирадикального захисту організму на фоні підвищення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та біополімерів, що можна коригувати завдяки застосуванню кверцетину.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічний холецистит, оксидантна та антиоксидантна системи, кверцетин.

Вступ. Проблема поліорганної патології, незважаючи на розвиток лабораторних та інструментальних методів діагностики та впровадження в практику нових методик лікування, постійно привертає увагу дослідників. Найбільш розповсюдженими захворюваннями залишаються ішемічна хвороба серця (ІХС) та хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) [3,4]. Поєднання ІХС та ХНХ характеризується атиповим перебігом, зниженням толерантності до фізичного навантаження, підвищенням частоти ускладнень. Проведені раніше дослідження [6] дозволяють вважати, що посилення вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) є провідним фактором у патогенезі ІХС та ХНХ. Активні форми кисню в стані окисного стресу впливають на білки плазматичних мембран, що призводить до їх деполімеризації та лізису клітин [2,5].

Мета дослідження. Вивчити стан оксидантної та антиоксидантної систем у крові хворих із поєднаним перебігом ІХС і ХНХ та визначити можливість застосування блокаторів 5-ліпоксигеназного шляху синтезу лейкотрієнів (кверцетину) з метою корекції виявлених порушень.

Матеріал і методи. Обстежено 47 хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні та були розподілені на дві групи: першу групу склали 27 (54%) пацієнтів, які страждали на ІХС, стенокардію напруги ІІ-ІІІ ФК, післяінфарктний кардіосклероз (давність 5,3±0,8 року) та ХНХ в стадії ремісії. Діагноз встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1979 р.). Середній вік пацієнтів склав 53,3±8,1 року. Друга група – 20 (46%) хворих на ІХС, стенокардію напруги ІІ-ІІІ ФК, післяінфарктний кардіосклероз (давність 3,4±1,2 року). Середній вік пацієнтів склав 47,4±5,9 року. Всім пацієнтам було призначено базисне лікування (нітросорбід, корвітол, каптопрес, аспірин), а хворі І групи додатково отримували кверцетин по 1 г три рази на добу впродовж 14 днів. За статевим співвідношенням групи були однакові.

Кров для дослідження у хворих на ІХС брали з ліктьової вени вранці, натще, до та після лікування. Як стабілізатор крові використовували гепарин. Вміст у крові глутатіону відновленого (Гл-SH) визначали титраційним методом за О.В.Травиною (1955) в модифікації І.Ф.Мещишєна, І.В.Петрової (1983); малонового альдегіду (МА) без ініціації, з ініціацією НАДФ*Н₂ та аскорбатом – за методом Ю.В.Владимірова, А.І.Арчакова (1972). Активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та глутатіон-S-трансферази (ГТ) вивчали за методом І.Ф.Мещишєна (1982, 1987); мідь-цинк супероксиддисмутази (СОД) – за R. Fried (1975); глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) – за А.Корнберга, В.Л.Норекера (1955) в модифікації Ю.Л.Захар'їна (1967). Аналіз показників вмісту в крові альдегідо- та кетоніоїдних динітрофенілгідрозонів нейтрального характеру (C₃₇₀^{nm}) та вмісту альдегідо- та кетоніоїдних динітрофенілгідрозонів основного характеру (C₄₃₀^{nm}) – за методом О.Є.Дубініної та співавторів, у модифікації І.Ф. Мещишєна.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз отриманих даних про стан ВРОЛ свідчить, що у хворих на ІХС обох груп вони суттєво відрізняються від показників умовно здорових осіб (табл. 1).

Виявлено достовірне збільшення показників МА без ініціації та з ініціацією НАДФ*Н₂ у хворих на ІХС та ХНХ відповідно на 7,1% (p<0,05) та 28,4% (p<0,001). Поряд з показниками МА у пацієнтів основної групи був збільшений рівень дієвих кон'югатів (ДК) на 14,5% (p<0,05) та ізольованих подвійних зв'язків (ПЗ) на 15,4% (p<0,001). Підвищення в крові рівня ДК, ПЗ та МА характеризує

Таблиця 1

Вміст показників продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів у крові хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім хронічним некалькульозним холециститом (M±m)

Показники	Групи обстежених	Показники умовно здорових осіб	Хворі на ІХС із супутнім ХНХ (n=27)	Хворі на ІХС (n=20)
Дієнові кон'югати, E ₂₃₂ /мл		1,46±0,10	2,68±0,14*	2,34±0,08*
Ізольовані подвійні зв'язки, E ₂₂₀ /мл		2,64±0,12	5,86±0,23**	5,08±0,11**
Кетодієнові та спряжені трієни, E ₂₇₈ /мл		0,81±0,07	0,88±0,11	0,93±0,06
МА без ініціації, мкмоль/л		3,95±0,26	6,03±0,14*	5,63±0,11*
МА з ініціацією НАДФ*H ₂ , мкмоль/л		7,02±0,29	9,45±0,41**	7,36±0,32**
МА з ініціацією аскорбатом, мкмоль/л		5,72±0,15	6,98±0,30	6,15±0,21
МА з ініціацією Fe ²⁺ , мкмоль/л		4,40±0,33	8,59±0,24	9,91±0,34

Примітка. Достовірність різниці між I та II групами: * – p<0,05; ** – p<0,001.

неконтрольоване підвищення інтенсивності ВРОЛ. Отже, у хворих на ІХС із супутнім ХНХ активність ВРОЛ є значно вищою, ніж у контрольній групі, що може бути обумовлено "гліючим" запальним процесом у жовчному міхурі.

Антирадикальний захист – це багатоетапний процес, який включає декілька ланок захисту, об'єднує протирадикальні та антипероксидні механізми, є однією з трьох реакцій, нарівні з ферментативною біотрансформацією ліпофільних ксенобіотиків, кон'югацією реактивних метаболітів, що утворюють універсальну біологічну систему детоксикації. Визначено значне зниження в крові активності СОД (першої ланки захисту) у хворих на ІХС та ХНХ I групи на 22% (p<0,05), що вказує на виснаження цього ланцюга захисту. Отримані дані про стан глутатіонової ланки антиоксидантної системи захисту наведені у табл. 2.

Таблиця 2

Вміст показників глутатіонової ланки антиоксидантного захисту у крові хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім хронічним некалькульозним холециститом (M±m)

Показники	Групи обстежених	Показники умовно здорових осіб	Хворі на ІХС із супутнім ХНХ (n=27)	Хворі на ІХС (n=20)
СОД, ед. активності за 1 хв на 1 г Нб		2,21±0,14	1,70±0,14*	2,19±0,20*
Гл-SH, ммоль/л		0,93±0,02	0,64±0,04*	0,79±0,06*
Гл-пероксидаза, нмоль Гл-SH за 1 хв на 1 г Нб		157,7±6,6	195,7±8,9	184,5±10,3
Гл-S-трансфераза, нмоль Гл-SH за 1 хв на 1 г Нб		117,2±2,1	154,8±6,1*	137,9±4,1*
Гл-редуктаза, мкмоль НАДФH ₂ за 1 хв на 1 г Нб		2,04±0,06	2,29±0,06	2,36±0,04
Глюкозо-6-ФГ, мкмоль НАДФH ₂ за 1 хв на 1 г Нб		3,00±0,07	2,15±0,08*	2,49±0,07*

Примітка. Достовірність різниці між I та II групами: * – p<0,05

Встановлено, що рівень Гл-SH у крові хворих обох груп був достовірно знижений, хоча ці зміни були більш виражені у хворих

I групи (на 23,4%, p<0,05). Це, обумовлено підвищенням використання Гл-SH як кофермента ГП або в реакціях знешкодження продуктів ВРОЛ ГТ. Достовірно збільшувалась активність ГТ у крові хворих I групи (p<0,05). Підвищення в крові активності ГР, яка відображає ступінь відновлення глутатіону, виявилось недостовірним (p>0,1). Поряд з цим рівень активності Г-6-ФГ, яка є визначальним ферментом у пентозофосфатному циклі, достовірно був знижений у крові пацієнтів I групи (p<0,05). Таким чином, функціональний резерв антирадикальної системи при поєднаному перебігу ІХС та ХНХ знижується.

При аналізі отриманих даних інтенсифікації окиснювальної модифікації білків показники вмісту похідних нейтрального характеру були достовірно збільшені в крові хворих I групи в порівнянні з II групою, відповідно 2,41±0,06 та 2,14±0,04 о.о.г./г білку (p<0,001), у практично здорових людей 1,37±0,04 о.о.г./г білка.

Після лікування у крові хворих I групи було відмічено зменшення ІПЗ до $5,09 \pm 0,16$ ($p < 0,01$), МА до $5,52 \pm 0,20$ ($p < 0,05$). За отриманими даними слід зазначити позитивний вплив кверцетину на глутатионову ланку антиоксидантної системи захисту: збільшення вмісту Гл-SH до $0,78 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) за рахунок зменшення його використання ГТ, активність якої зменшилась до $125,5 \pm 5,3$ ($p < 0,02$), та збільшення активності ГР до $2,51 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), Г-6-ФГ до $2,46 \pm 0,09$ ($p < 0,02$). Зацікавленість викликає той факт, що активність ГП після лікування виросла до $199,6 \pm 9,55$ ($p < 0,05$). Однак достовірного впливу кверцетину на активність СОД ($p > 0,05$), окислювальну модифікацію білків ($p > 0,05$) не було виявлено. Сам по собі кверцетин можна віднести до третьої лінії захисту від ВРОЛ, що підтверджується зменшенням продуктів ВРОЛ та збігається з даними літератури [1]. Однак отримані дані свідчать про позитивний вплив його на глутатионову систему за рахунок збільшення функціонального резерву антирадикального захисту.

Висновки.

1. Наявність хронічного некалькульозного холецистити у хворих на ішемічну хворобу серця поглиблює в крові дисбаланс у системі вільнорадикального окиснення ліпідів – антиоксидантної системи, спричинює підсилення запальних реакцій та може сприяти прогресуванню атеросклеротичних процесів.

2. Включення до комплексної терапії хворих на ішемічну хворобу серця та хронічний холецистит кверцетину забезпечує кращий лікувальний ефект та може використовуватись як засіб вторинної профілактики.

Література. 1. Губский Ю.И., Литвинова Н.В., Штурко-Табаква Э.В. Антиокислительная и антирадикальная активность антиоксидантов различных классов // Укр. биохим. ж. – 1994. – Т.66, №4. – С.114-117. 2. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. и др. Окислительная модификация белков сыворотки человека, метод ее определения // Вопр. мед. химии. – 1995. Т.41, №1. – С. 24-26. 3. Доценко А. П., Чигченко Е.И., Квелашвили Д.В. Бескаменный холецистит. – К.: Здоров'я, 1990. – 107с. 4. Малая Л.Т. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний внутренних органов в Украине. Итоги и перспективы // Материалы научных трудов республиканской научно-практической конференции (Харьков, 19-20 апреля 2001г.). – Харьков, 2001. – С.3-4. 5. Меццианен I.Ф., Польовий В.П. Механізм окислювальної модифікації білків // Бук. мед. вісник. – 1999. – Т3, №1. – С.196-206. 6. Титов В.Н. Клиническая биохимия и кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза // Клин. лаб. диагност. – 2000. – №1. – С.13-20.

THE INFLUENCE OF LIPOXYGENASE INHIBITORS ON THE STATE OF FREE RADICAL LIPID OXIDATION AND THE SYSTEMS OF THE ANTIOXIDANT DEFENCE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND CONCOMITANT CHRONIC CHOLECYSTITIS

I.V.Trefanenko, M.Yu.Kolomoiets, O.V.Andrusiak

Abstract. The authors have noticed an inhibition of the body's antiradical defence against a background of the elevated intensity of processes of lipid and biopolymer oxidation in case of a combined course of ischemic heart disease (IHD) and chronic acalculous cholecystitis (CAC) that may be corrected by means of using quercetin.

Key words: ischemic heart disease, chronic cholecystitis, oxidant and antioxidant systems, quercetin.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 30.10.2001 року