

*Т.М.Христич, К.Г.Шестакова*

## **ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ ІЗ СУПРОВІДНОЮ КАРДІО-, ЦЕРЕБРАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

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

**Резюме.** Зростання рівня малонового альдегіду в умовно здорових осіб похилого та старечого віку на фоні гіпоксії супроводжується компенсаторними реакціями у вигляді змін морфофункціональних властивостей еритроцитів. У хворих на хронічний бронхіт із супровідними кардіо-, церебральними захворюваннями компенсаторні механізми порушуються. Проте зміни в системі окиснати-антиоксиданти спрямовані на покращання функції зовнішнього дихання та зниження рівня гіпоксемії.

**Ключові слова:** похилий вік, хронічний бронхіт, супровідні захворювання, ліпопероксидація, еритроцит.

**Вступ.** Взаємообтяжувальна патологія у хворих похилого та старечого віку на хронічний бронхіт (ХБ) обмежує застосування як медикаментозних, так і немедикаментозних засобів лікування. Особливу цікавість викликає поєднання ХБ та кардіо-, церебральних захворювань (КЦЗ), яке трапляється досить часто у похилому віці. Зважаючи на складності диференційної діагностики ускладнень ХБ, ішемічної хвороби серця (ІХС), церебро-васкулярної патології (ЦВП), та необхідність встановлення основного захворювання, існує потреба дослідження особливостей патогенезу в осіб похилого та старечого віку, хворих на ХБ та супровідні КЦЗ, тобто хворих із ураженням кардіореспіраторної системи [13].

У патогенезі ХБ та легенево-серцевої недостатності надзвичайну роль відіграють патологічні зміни процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), антиоксидантної системи (АОС) захисту [7,18], зміни морфофункціональних властивостей еритроцитів [2]. Існує принцип системності в механізмах антирадикального захисту, і послаблення однієї з ланок, якщо інші не компенсують процес, призводить до активації ПОЛ [12]. Такі зміни є, однак, неспецифічними [4].

Компенсаторні механізми при хронічних неспецифічних захворюваннях легень, як відомо, включаються поступово, і у хворих на ХБ спрацьовують такі: підвищується хвилиний об'єм дихання за рахунок дихального об'єму, частота дихання, збільшується систолічний об'єм, частота серцевих скорочень, і в останню чергу збільшується час кровотоку [5], який і поглиблює гіпоксію. Тобто, у хворих на ХБ поступово включається недосконалий механізм компенсації, а, як відомо, гіпоксія супроводжується зростанням процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і надмірним нагромадженням продуктів пероксидації на фоні пригнічення АОС [18].

**Мета дослідження.** Виявити особливості пероксидного окиснення ліпідів, глутатіонової системи захисту та морфофункціональних властивостей еритроцитів в осіб похилого та старечого віку, хворих на ХБ важкого перебігу із супровідними КЦЗ. Дослідити вплив зазначених змін на функцію зовнішнього дихання та на рівень гіпоксемії. Вивчити здатність організму до компенсації порушень функції дихання з метою підбору адекватного базисного медикаментозного патогенетичного лікування ХБ.

**Матеріал і методи.** Провели біохімічне та спірографічне обстеження 25 осіб, середній вік яких становив  $73,9 \pm 0,6$  року. У тому числі 14 хворих на ХБ важкого перебігу та супровідні КЦЗ, а також 11 умовно здорових. Вікові зміни капілярної циркуляції є одним із факторів порушення постачання кисню у тканини і виникнення старечої гіпоксії [12]. При останній, як відомо, зростає здатність еритроцитів до агрегації, зменшується їх деформованість та підвищується жорсткість [2], тобто процеси вікових порушень мікроциркуляції поглиблюються по мірі постаріння людини. Тому, враховуючи вік досліджуваних і наявність у них вікових атеросклеротичних змін в судинах, ми не вважали доцільним характеризувати таких пацієнтів, як "практично здорові".

Вміст відновленого глутатіону (ВГ) венозної крові визначали титраційним методом за О.В.Травіною в модифікації І.Ф.Мешишена, І.В.Петрової [16], малонового альдегіду (МА) без ініціації за методом Ю.А.Владимирова, О.Г.Арчакова [6]. Вивчали активність ферментів: глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та глутатіонтрансферази (ГТ) за методом І.Ф.Мешишена [15]. Функціональний стан еритроцитів оцінювали за їх здатністю до деформації. Індекс деформації еритроцитів (ДЕ) визначали модифікованим методом Tannert і Lux в модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової [19, 20], відносно в'язкість еритроцитарної суспензії (ВВЕС) - за методом О.Ф.Пирогової, В.Д.Джорджикія у модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової [19]. Ступінь спонтанного агрегатуутворення еритроцитів *in vivo* (КАЕ) визначали за методом В.А.Лапотнікова, Л.М.Хараша [14].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вміст МА в крові умовно здорових становив  $6,64 \pm 0,25$  мкмоль/л (табл.1).

Таблиця 1

**Вміст малонового альдегіду в крові, активність глутатіонових ферментів у хворих на хронічний бронхіт важкого перебігу та супровідні кардіо-, церебральні захворювання ( $M \pm m$ )**

Показник	Умовно здорові (n=11)	Хворі (n=14)
МА (мкмоль/л)	$6,64 \pm 0,25$	$8,08 \pm 0,20^*$
ВГ (мкмоль/г НЬ)	$7,19 \pm 0,31$	$5,54 \pm 0,10^*$
ГП (нмоль ГВ/хв·г НЬ)	$156,18 \pm 8,28$	$218,81 \pm 12,30^*$
ГР (мкмоль НАДФ2/хв·г НЬ)	$2,27 \pm 0,07$	$2,21 \pm 0,07$
ГТ (нмоль ГВ/хв·г НЬ)	$139,46 \pm 8,35$	$140,55 \pm 12,42$
* вірогідно $p < 0,05$		

Рівень МА у хворих на ХБ важкого перебігу із супровідними КЦЗ був на 21,7% вищим ( $p < 0,001$ ). Водночас, у них спостерігали високий рівень гіпоксемії. Так, парціальний тиск кисню в артеріальній крові ( $PaO_2$ ) у спокійному стані становив у хворих на ХБ  $43,29 \pm 3,73$  мм рт.ст. (Д,  $p < 0,05$ ) при віковій нормі  $68,7 \pm 2,82$  мм рт.ст. [11]. Отримані результати підтвердили висновки дослідників про те, що глибина порушень системи ПОЛ знаходиться в прямій залежності від ступеня дихальної недостатності [9].

Коефіцієнт кореляції між вмістом МА та об'ємом форсованого видиху за 1 с (ОФВ1) в умовно здорових становив  $+0,560$ , між МА та  $PaO_2$   $+0,643$  ( $p < 0,001$ ). Така парадоксальна, на перший погляд, залежність, коли зростання МА супроводжувалося зростанням ОФВ1 та  $PaO_2$  могла свідчити про те, що утворення МА було компенсаторною реакцією, спрямованою на покращання перфузійних відношень, змінених на фоні вікової напруги кардіореспіраторної системи [13].

У хворих на ХБ та супровідні КЦЗ активність ВГ на 22,9% ( $p < 0,01$ ) була нижчою, ніж в умовно здорових. Активність же ГП вірогідно зростала на 40,1% ( $p < 0,001$ ). Проте активність ГТ практично не змінювалась, активність ГР зменшувалася на 2,6% ( $p > 0,05$ ). Таке пригнічення ГТ, ГР і призводило до зниження активності ВГ, незважаючи на підвищення активності ГП.

Недостатня активність ВГ у хворих на ХБ пов'язана, перш за все, з пригніченням ГТ ( $r = +0,577$ ,  $p < 0,001$ ), яка, як відомо, поруч із ГП бере участь у регенерації ВГ з його окисненої форми [4]. І хоча ріст МА у хворих на ХБ важкого перебігу супроводжувався підвищенням активності ГТ ( $r = +0,723$ ,  $p < 0,001$ ), окисний стрес призводив до виснаження останньої. Низька активність ВГ була пов'язана водночас із виснаженням ГР. Так, коефіцієнт кореляції між активністю ВГ та ГР становив  $r = -0,443$  ( $p > 0,05$ ).

На тлі змін рН (тривалих, зумовлених стійким зниженням  $PaO_2$ ), відбувалося виснаження компенсаторних механізмів системи кровообігу. А зміни кислотно-основних властивостей, мабуть, супроводжувались ще й контактом ферментів із різними групами субстратів та їх виснаженням. Так, у хворих на ХБ і супровідні КЦЗ вміст  $PaO_2$  на 20,0% ( $p < 0,05$ ) був нижчим за вікову норму. Не виключено, що в посиленні процесів ПОЛ відігравали певну роль медіатори запалення (серо-

тонін, гістамін, брадикінін), які, як відомо, мають прооксидантний вплив і можуть запускати процеси ПОЛ [17].

Таким чином, у хворих на ХБ важкого перебігу та супровідні КЦЗ спостерігалось неконтрольоване посилення процесів ПОЛ, при одночасному виснаженні реакцій глутатіонового захисту, що узгоджувалось з висновками інших досліджень [1]. Однак у зазначених хворих ще зберігалися компенсаторні механізми протидії ліпопероксидам, про що свідчила висока активність ГП. Тому пацієнтам похилого та старечого віку, хворим на ХБ і супровідну кардіо-, церебральну патологію є перспективним призначення медикаментозних засобів із антиоксидантною, антигіпоксантною дією.

Дослідження індексу деформованості еритроцитів (ІДЕ) показало, що у хворих на ХБ здатність до деформацій еритроцитів була вища на 22,2% ( $p \geq 0,05$ ) від такої в умовно здорових (табл.2).

**Таблиця 2**

**Морфофункціональні властивості еритроцитів у хворих на хронічний бронхіт важкого перебігу та супровідні кардіо-, церебральні захворювання (M±m)**

Показник	Умовно здорові (n=11)	Хворі (n=14)
ІДЕ (у.о.)	1,71±0,05	2,09±0,17
КАЕ (у.о.)	2,14±0,04	2,52±0,07*
ВВЕС (у.о.)	2,62±0,01	1,52±0,05*
* вірогідно $p < 0,05$		

Такі зміни були, на нашу думку, наслідком компенсаторної реакції еритроциту на гіпоксію. Оскільки гіпоксія є однією з причин ушкодження мембран [18], у хворих на ХБ зростав і КАЕ, який був на 17,8% ( $p < 0,001$ ) вищий за такий від умовно здорових. Однак, якщо в умовно здорових ріст МА супроводжувався зростанням КАЕ ( $r = +0,641$ ,  $p < 0,001$ ), то у хворих на ХБ важкого перебігу навпаки ( $r = -0,706$ ,  $p < 0,001$ ). На нашу думку, зазначені зміни були адаптаційною реакцією на зростання рівня пероксидації. Отримані дані узгоджувалися з результатами досліджень А.Н.Закірової [7].

Водночас, підвищення рівня МА у хворих супроводжувалося зменшенням ВВЕС ( $r = -0,707$ ,  $p < 0,001$ ), тоді як в умовно здорових ( $r = +0,378$ ,  $p > 0,05$ ). Такі парадоксальні зміни КАЕ, коли зростання МА не супроводжувалося зростанням КАЕ при тому, що КАЕ вищий у хворих, ніж в умовно здорових, свідчили про збережені адаптаційні можливості організму, перш за все, за рахунок еритроцитарних мембран.

Відомо, що з віком знижується енергетичний метаболізм в еритроцитах [12]. У хворих на ХБ під дією оксидного стресу спостерігалось, певне поживлення адаптаційних реакцій. Тобто, при зростанні МА зменшується напруга мембран еритроцитів і знижується здатність останніх до агрегації. При цьому підвищується деформація еритроцитів. Тому ІДЕ, порівняно з умовно здоровими, у хворих на ХБ і був вищим. Не виключено, що у хворих на фоні морфологічних змін стінок бронхів, бронхіол та альвеол запального генезу спостерігалось підвищення компенсаторних можливостей самого еритроцита, яке й проявлялося зростанням ІДЕ та ВВЕС. Можна також думати про високу здатність мембрани еритроцита відновлювати окиснені ліпіди.

Хоча в умовно здорових ВВЕС вірогідно перевищувала таку у хворих на 41,9%, що можна розцінювати як компенсаторну реакцію на гіпоксемію, можливо. Так, ріст МА супроводжувався посиленням у хворих активності ВГ ( $r = +0,716$ ,  $p < 0,001$ ). Останній є антиоксидантом із тіоловими групами, і вони посилювали утворення оксиду азоту [8]. У свою чергу, глутаматзалежні рецептори кори блокувалися під дією оксиду азоту [10], що, на наш погляд, і давало клініку ЦА та церебральний симптомокомплекс у хворих на ХБ, тобто клінічні прояви енцефалопатії.

Відомо, що при зростанні ВВЕС збільшується периферичний опір у судинах

і, як результат, погіршується мікроперфузія в системі легеневої артерії [3]. Те, що у хворих ВВЕС зменшувалась порівняно з умовно здоровими, могло свідчити й про те, що на фоні вікових змін парасимпатичної нервової системи та рівня гіпоксемії, стан адаптації організму підтримувався парасимпатичною нервовою системою, що узгоджується з даними інших дослідників [13].

Таким чином, в умовно здорових осіб на фоні старечої гіпоксії і переважних впливів вегетативної нервової системи, зростання рівня МА супроводжувалося компенсаторними реакціями у вигляді змін морфофункціональних властивостей еритроцитів, а саме: зростанням КАЕ, ІДЕ (коефіцієнт кореляції з МА становив відповідно +0,641,  $p < 0,001$  та +0,799,  $p < 0,001$ ). Вірогідного зв'язку між рівнем МА та ВВЕС в умовно здорових не виявлено. У хворих на ХБ важкого перебігу із супровідними КЦЗ компенсаторні механізми порушувалися. У таких пацієнтів хоча і спостерігалось зниження здатності еритроцитів до агрегації (КАЕ зростає), коефіцієнт кореляції між останнім та рівнем МА становив у хворих - 0,706 ( $p < 0,001$ ). Абсолютна ВВЕС у хворих на ХБ зменшувалася, однак залежності її від рівня МА ми не спостерігали, мабуть, на цей показник більше впливали інші чинники.

#### Висновки.

1. В осіб похилого та старечого віку, хворих на ХБ із супровідними КЦЗ спостерігаються зміни процесів ПОЛ та АОС, а саме: зростання рівня МА, зниження активності ВГ.

2. Зміни в системі окисиданти-антиоксиданти спрямовані на покращання функції зовнішнього дихання та зниження рівня гіпоксемії.

3. Базисну терапію в осіб похилого та старечого віку, хворих на ХБ та супровідні КЦЗ слід доповнювати засобами з антиоксидантною, антигіпоксантною дією, та такими, що покращують мікроциркуляцію.

**Література.** 1. Коломоєць М.Ю., Коваленко С.В. Інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і особливості стану системи глутатіону та еритроцитарне депо катехоламінів. інсуліну при хронічних обструктивних бронхітах //Матер. XIV з'їзду терапевтів України. - Київ. - 1998. - С. 45 - 47. 2. Коломоєць М.Ю., Шаплавський М.В., Мардар Г.І., Чурсіна Т.Я. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції. - Чернівці: Медінститут, 1998. - 240с. 3. Колошко О.М. Вплив перебігу бронхіальної астми на стан та функції серцево-судинної системи //Укр. пульмонологічний ж. -1999. - №4. - С. 64-69. 4. Мецишен І.Ф. Глутатіонова система організму за умов норми та патології (Актова промова).-Чернівці: Медакадемія,1999.-26 с. 5. Бокіа В.Г. Нарушение дыхательной функции при бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваниях. - К.:Здоров'я, 1991.-200 с. 6. Владимирюв Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. -М.: Наука, 1972. - 252 с. 7. Закирова А.Н. Кореляционные связи перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ИБС //Тер.арх. -1996.-Т. 68, № 9. - С. 37-40. 8. Ивашкина Н.Ю., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Все ли мы знаем о лечебных возможностях антиоксидантов ? //Русский мед. ж. - 2000.-Т. 8, № 4. - С. 182---184. 9. Казарян П.А., Арустамян З.С. Липидная перекисидация при хронических неспецифических заболеваниях легких // Перекисное окисление липидов в норме и патогенезе различных заболеваний. - Ереван: Айастан. - 1988. - С. 63 - 66. 10. Комиссаров И.В. Ноотропы: обоснование и результаты клинического применения //Международный мед. ж.- 1998. - № 1. - С. 59 - 63. 11. Коркушко О.В. Оценка функционального состояния легочной вентиляции и газообмена в пожилом и старческом возрасте //Метод. реком.: Ин-т геронтологии АМНУ.- К., 1992. -21с. 12. Коркушко О.В., Иванов Л.А. Гипоксия и старение. -К.: Наукова думка, 1980.- 276 с. 13. Кривенко Л.Е., Гельцер Б.И. Адаптивные реакции кардиореспираторной системы при хроническом бронхите и его преморбидных формах //Международный мед. ж. - 1998. - № 3. - С. 32 - 36. 14. Лапотников В.А., Хараш Л.М. Простой метод определения циркулирующих в крови эритроцитарных агрегатов //Лаб. дело. -1982. - № 7. - С. 389 - 391. 15. Мецишен И.Ф. Метод определения активности глутатионтрансферазы в крови //Тезисы докладов "Применения ферментов в медицине". - Симферополь. - 1987. - С. 135. 16. Мецишен И.Ф., Петрова И.В. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония //Укр.биохим. ж.-1983.-Т.55, № 4. - С. 571-573. 17. Насыров Х.М., Кондратенко Р.М. Относительно прооксидантного влияния медиаторов воспаления //Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1992. - № 3. - С. 12 - 14. 18. Тодорико Л.Д. Структурно-функциональные изменения эритроцитов и состояние системы противорадикальной защиты при бронхиальной астме у больных пожилого возраста // Проблемы старения и долголетия. - 1998. - № 2.- С. 34 - 38. 19. Феодорова З.Д., Бессмельцев С.С., Котовщикова М.А. Методы исследования агрегации, вязкости и деформируемости эритроцитов //Метод. реком.: Ленинградский НИИ гематологии и переливания крови. - Л., 1989, - 13 с. 20. Tanneft C., Lux W. Spreading of red blood cell suspensions on paper as simpl test of cell deformability // Acta biol.med.genn. - 1981. - Vol. 40, N 6. - P. 739 - 742.

## LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS OF ELDERLY AGE WITH CHRONIC BRONCHITIS WITH CONCOMITANT CARDIOCEREBRAL PATHOLOGY

*T.M.Khrystych, K.H.Shestakova*

**Abstract.** An increase in the level of malonic aldehyde in conventionally healthy alderly and senile patients due to hypoxia is accompanied by compensatory reactions in the form of changes in the erythrocyte morphofunctional properties. In patients with chronic bronchitis and concomitant cardio- and cerebral diseases the compensatory mechanisms are impaired. However the changes in the oxidant-antioxidant system lead to an improvement of external respiratory function and a decrease of the hypoxemic level.

**Key words:** elderly age, chronic bronchitis, concomitant diseases, lipoperoxidation, erythrocyte.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

*Надійшла до редакції 17.11.2000 року*