

ЛІТЕРАТУРА

УДК 616.12 – 009.72:612.015.6

ДИНАМІКА ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ, АКТИВНОСТІ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ТА НУКЛЕОПРОТЕЇДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**Трохимович А.А.***Ужгородський національний університет, м. Ужгород***Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарду, перекисне окислення ліпідів, вітаміни, селен, нуклеопротеїди

Вступ. Активація вільнорадикальних процесів посідає одне із провідних місць у розвитку багатьох патологічних процесів, у тому числі атеросклерозу, в патогенезі ішемічного ураження органів, а саме: серцево-судинної системи. Розвиток атеросклерозу супроводжується суттєвими порушеннями ліпідного обміну. На теперішній час наявні дані досліджень про важливу роль в атерогенезі окислених модифікованих ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [1].

За останні роки інтенсивно вивчається окислюваність ліпопротеїнів у хворих ІХС. Доведено, що зниження окислювальної стійкості є одним із важливих факторів ризику розвитку

атеросклерозу. У хворих з вираженим ураженням коронарних артерій був виявлений прямий зв'язок між рівнем окислювальності ЛПНЩ і прогресуванням атеросклерозу. Отримані результати досліджень, які дають підстави стверджувати, що в плазмі крові присутні окислені форми ЛПНЩ, показано, що вміст їх у плазмі підвищений у хворих з високим ризиком інфаркту міокарду. Разом з тим виявлення процесу окислення ліпопротеїдних частинок при їх контакті з ендотеліальними клітинами під час проникнення із кровообігу в стінку судини дало підстави припускати, що не кількість окислених форм ліпопротеїдів у плазмі крові, а їх здатність до окислення, або антиоксидантна незахищеність,

служить першопричиною накопичення окислених ЛПНЩ у тканинах [2, 3].

Окислені ЛПНЩ суттєво змінюють функції різноманітних клітин і тканин. До таких функціональних змін відносять порушення клітинної рухливості і адгезії клітин, модифікацію продукції ростових факторів і цитокінінів, вплив на метаболізм ліпідів в клітині, вплив на експресію ряду генів і порушення активності ферментів. Вплив окислених ЛПНЩ на рухливість клітин в першу чергу стосується клітин артеріальної стінки: це ендотеліальні клітини і гладком'язеві клітини, а також моноцити/макрофаги [4].

Характерною рисою раннього етапу формування атероматозної бляшки є посилена адгезія моноцитів до ендотелію. Існують дані про здатність окислених ЛПНЩ індукувати адгезію моноцитів; показано, що ця їх властивість обумовлена присутністю в їх складі лізолецитина [5].

На основі даних про зміни клітинних функцій була сформульована теорія розвитку атеросклерозу, яка базується на окислювальній модифікації ЛПНЩ, і яка багато в чому схожа із сучасними версіями теорії атерогенезу, так званою "реакцією на пошкодження". Згідно з нею, окисленим ЛПНЩ відводиться центральна роль в якості з'єднання, яке викликає пошкодження або дисфункцію ендотелію, що вважається початковим етапом розвитку атеросклерозу [6].

Як свідчать експериментальні дані останніх років, процес ПОЛ є одним із необхідних компонентів підтримання гомеостазу, перш за все такої динамічної системи, як ліпідна фаза біологічних мембран. Разом з тим, надмірна інтенсифікація ПОЛ є одним із провідних патогенетичних механізмів багатьох паталогічних процесів, у тому числі одного із найбільш часто виявлених у людини – транзиторної коронарної недостатності (ТКН).

Процеси, які ведуть до інтенсифікації ПОЛ при ішемії міокарду, можна визначити як наступні. Ішемія міокарду вже на ранньому етапі супроводжується значним збільшенням концентрації катехоламінів, що поєднується з інтенсифікацією ліполіза в кардіоміоцитах і збільшенням в них продуктів цієї реакції – вільних жирних кислот, які є субстратом ПОЛ [7]. При 120-хвилинній ішемії спостерігається дезорганізація ультраструктур клітин міокарду і звільнення компонентів біомембран – структурних фосфоліпідів, які також є субстратом ПОЛ. Водночас в пошкодженій ділянці серця накопичуються активатори ПОЛ – продукти гідролізу АТФ, АДФ, АМФ і ортофосфат. Поєднання в часі процесів, які обумовлюють накопичення в міокарді субстратів і активаторів ПОЛ, і лежить в основі інтенсифікації цього процесу в ішемічний період ТКН [8].

Шкідливий вплив продуктів ПОЛ встановлено в багатьох дослідженнях на моделі інфаркту міокарду (ІМ), викликаного оклюзією коронарної артерії, виявлені паралелі між важкістю клінічного

перебігу ІМ і вираженістю активації процесів ПОЛ у крові хворих [9]. Однак, дані про кореляційний взаємозв'язок між рівнем продуктів ПОЛ у крові хворих інфарктом міокарду, факторами його активації і клініко-інструментальними параметрами, які відображують перебіг захворювання, є недостатніми

Одним із методів з'ясування ролі ліпопероксидації в патогенезі атеросклерозу у людини є прижиттєве дослідження вмісту первинних та вторинних продуктів ПОЛ. З цією метою нами було обстежено 137 хворих з ІХС, 74 із стенокардією (згідно з Канадською класифікацією), 45 – з ІМ та 35 практично здорових людей (контрольна група). Вивчення стану ПОЛ, АОС та НПО у хворих проводилось в залежності від особливостей перебігу та стажу захворювання, статі та віку обстежених; при тих самих умовах, у перші дні перебування на стаціонарному лікуванні до призначення основних лікувальних заходів, та через два та чотири тижні на фоні отриманої терапії.

Підсумовуючи результати комплексних досліджень можна констатувати, що у хворих з ІХС значно активується інтенсивність процесів ПОЛ, що підтверджувалося підвищенням рівня первинних та вторинних продуктів ПОЛ у обстежених осіб. Отримані нами результати свідчать про залежність стану ПОЛ в основному від важкості перебігу захворювання, та в меншій мірі від статі, віку хворих та стажу захворювання. При аналізі отриманих даних був виявлений більш високий вплив МДА і ДК, особливо у хворих з гострим ІМ та нестабільною стенокардією. Так середній рівень МДА у хворих з гострим ІМ становив $6,009 \pm 0,382$ (N – $4,216 \pm 0,362$) мкмоль/л, ДК – $0,278 \pm 0,017$ (N – $0,130 \pm 0,011$) од. опт. щ., ТК – $0,149 \pm 0,079$ (N – $0,069 \pm 0,009$) од. опт. щ. При порівнянні отриманих даних з величинами контрольної групи виявлена їх суттєва відмінність, яка полягає в тому, що досліджені показники ПОЛ значно перевищували норму. Ступінь цього підвищення залежав від величини періінфарктної зони. При цьому показники МДА та ТК були статистично достовірно більшими ($p < 0,05$) по відношенню до групи здорових осіб, а показники ТК статистично недостовірними ($p > 0,05$).

Внаслідок проведених досліджень встановлено, що процес вільнорадикального окислення ліпідів тісно пов'язаний з нуклеопротейновим обміном. Показники НПО змінювались статистично достовірно по відношенню до контрольної групи. Рівень ДНК та НП переважно підвищувався (ДНК – $280,092 \pm 1,596$ при N – $219,720 \pm 1,573$ мг/л; НП – $73,448 \pm 1,403$ при N – $68,556 \pm 1,365$ мг/л), а РНК здебільшого був пониженим ($20,176 \pm 0,897$ при N – $32,878 \pm 0,854$ мг/л), що особливо чітко прослідковувалося у хворих з гострим ІМ.

Отримані результати змін НПО пояснюються тим, що ДНК відображає деструктивні процеси в організмі, тобто є показником пошкодження, а

РНК – показником можливості ліквідації цього пошкодження. Підвищення рівня нуклеїнових кислот обумовлене руйнуванням ядер серцевих міоцитів, в період некрозу і загибеллю лейкоцитів, що інфільтрують зону некроза. Отже, ступінь підвищення концентрації нуклеїнових кислот знаходиться в прямій залежності від розмірів вогнища некрозу та терміну розвитку інфаркту, від рівня ПОЛ та стану антиоксидантної системи організму.

Літературні дані показали, що внаслідок тканинної гіпоксії, що розвивається при емоційно-больовому стресі, активується ПОЛ, відбуваються зміни антиоксидантного захисту, спостерігається гормональний дисбаланс, який зв'язаний з периферичною судинною реактивністю [10].

Система антиоксидантного захисту забезпечує гальмування процесів автоокислення в клітині. До її складу входять антиоксиданти, що інгібують вільнорадикальне окислення на ініціальній стадії утворення вільних радикалів (токоферол, поліфеноли) або активних форм кисню (супероксиддисмутаза) у мембранах [11].

У ряді досліджень показано, що ризик розвитку ІХС перебуває у зворотній залежності від вмісту в організмі антиоксидантів, які мають ефективні антиішемічні властивості. Попереднє їх введення запобігає порушенню структур і функцій серця при ішемічному некрозі міокарду. Механізм цього профілактичного ефекту пов'язаний з тим, що антиоксиданти зменшують потребу організму в кисні, інгібують активацію ПОЛ і попереджують пошкодження серця при стресі а також попереджують реперфузію та реоксигенацію зони первинної ішемії, що доведено в багатьох експериментальних роботах [12,13].

На теперішній час є багато опублікованих досліджень, присвячених ролі вітамінів, як антиоксидантів, і порівняно мало інформації щодо властивостей мікроелементу селену, як одного із компонентів антиоксидантної системи організму. Селен у фізіологічних концентраціях активує ряд ферментативних систем (входить до складу оксилоредуктаз, трансфераз) і тим самим нормалізує обмін речовин в організмі. Зокрема, він бере участь в обміні сірковмісних амінокислот і застерігає вітамін Е від передчасного руйнування, в певних випадках може заміщувати його функції, підвищувати синтез ендогенних антиоксидантів білкової та ліпідної природи. Тому недостатність вмісту селену в організмі людини може призвести до негативних наслідків.

Матеріали та методи дослідження. Нами вивчалася динаміка показників АОС організму, а саме вітамінів А, С, Е та мікроелементу селену у хворих до надходження у стаціонар і на фоні

лікування селеновмісним препаратом “Триовіт”.

Результати та їх обговорення. Із 137 обстежених порушення показників АОС виявлене у 91,3% осіб. При ІХС достовірно зменшувався рівень АО у плазмі крові. Так, у здорових осіб вміст альфатокоферолу становив 2728 ± 294 нмоль/л, ретинолу 1751 ± 63 нмоль/л, селену $0,545 \pm 0,05$ мкг/мл, у хворих до лікування – віт. Е (2191 ± 322 нмоль/л), віт.А (826 ± 92 нмоль/л), Se ($0,192 \pm 0,012$ мкг/л), а на фоні лікування триовітом відповідно: 2399 ± 297 нмоль/л, 1088 ± 85 нмоль/л, $0,337 \pm 0,018$ мкг/мл.

Важкий перебіг ІМ та нестабільної стенокардії у хворих з найвищими показниками кількості полієнових жирних кислот і антирадикальної активності ліпідів дає право стверджувати, що глибина ураження міокарду і виникнення ускладнень певною мірою залежать від рівня перебігу вільнорадикальних реакцій і адекватності активності антиоксидантної системи. Доказом того було підвищення вмісту МДА, ДК, ТК та значне зниження рівня вітамінів-антиоксидантів Е, А, С та мікроелементу Se протягом усього гострого періоду захворювання, при затяжному його перебігу та при рецидивуючому некрозі. Таким чином, ми отримали підтвердження існування взаємозв'язку ступеню інтенсифікації ПОЛ з важкістю ІХС і станом системи антиоксидантного захисту. Нами доведена обернено пропорційна залежність між рівнями продуктів ПОЛ та показниками антиоксидантної системи.

Вивчення нами динаміки показників ПОЛ, НПО та АОС на фоні лікування ІХС різними антиангінальними препаратами показало, що результат лікування перебуває у прямій залежності від рівня ПОЛ: що вищий вміст продуктів ПОЛ і нижча активність АОС, тим менший ефект проведеної терапії. Це дає підставу робити висновок про відсутність прямого антиоксидантного впливу традиційної терапії на активність АОС при ІХС, що підтверджує необхідність цілеспрямованого залучення до комплексного лікування антиоксидантів. Додаткова антиоксидантна терапія підвищує окислювальну стійкість ліпопротеїнів і антиперекисну резистентність плазми.

Висновки. Виходячи із отриманих нами результатів та опублікованих даних сучасних досліджень, слід вважати, що існує взаємозв'язок між споживанням антиоксидантів та зниженням ризику ІХС. У зв'язку з цим є необхідність широкого використання антиоксидантів з метою профілактики серцево-судинних захворювань, обумовлених атеросклерозом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lapenna D, Del Boccio G. Effects of high fatcholesterol-enriched diet on the antioxidant defence mechanisms in the rabbit heart//Free Radic Res Commun. – 1992. – 17(2). – P. 87-96.
2. Meraji S, Abuja PM, Hayn M. Relationship between classic risk factors, plasma antioxidants and indicators of oxidant stress in angina pectoris in Tehran//Atherosclerosis. – 2000 Jun. – 150(2). – P. 403-412.
3. Siow RC, Richards JP. Vitamin C protects human vascular smooth muscle cells against apoptosis induced by moderately

- oxidized LDL containing high levels of lipid hydroperoxides//Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999 Oct. – 19(10). – P. 2387-2394.
4. Kohno M, Yokokawa K, Yasunasi K. Effect of natriuretic peptide family on the oxidized LDL – induced migration of human coronary artery smooth muscle cells//Circ Res. – 1997 Oct. – 81(4). – P. 585-590.
 5. Hearse DJ. Free radicals and the heart//Bratisl. Lek Listy. – 1991 Mar. – 92(3). – P. 115-118.
 6. Киселева Н. Г., Метельская В. А., Перова Н. В. Обоснованность и тактика применения витаминно-антиоксидантов в профилактике атеросклероза//Кардиология. – 1998. – №12. – с. 77-81.
 7. Kihlstrom M, Marjomaki V, Salminen A. Effects of free fatty acids, lysophosphatides and phospholipase treatment on lipid peroxidation of myocardial homogenates and membrane fractions//Basic Res Cardiol. – 1987. – 82 Suppl. 1. – P. 261-269.
 8. Oldroyd KG, Chpra M, Rankin AC. Lipid peroxidation during myocardial ischaemia induced by pacing//Br. Heart J. – 1990 Feb. – 63(2). – P. 88-92.
 9. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М. – 1989. – с. 187.
 10. Николаева А. А., Николаева Е. И., Попова Л. В. Динамика адаптационных индексов, перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при нестабильной стенокардии//Кардиология. – 1998. – т. 38. – №7. – с. 16-20.
 11. Лоза Т. В. Роль судинної стінки в регуляції антиоксидантних властивостей крові при фізичному адаптованому навантаженні у щурів з різною емоційною реактивністю//Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2000. – №1. – с. 33-36.
 12. Timerman AP, Altschuld RA, Hohl CM, Brierley GP. Cellular glutathione and the response of adult rat heart myocytes to oxidant stress//J. MOL Cell Cardiol. – 1990 May. – 22(5). – P. 565-575.
 13. Olesin AJ, Pavlova RN, Lobanov NA. The clinical evaluation of a change in lipid peroxidation in patients with ischemic heart disease and cardiac arrhythmias//Ter. Arkh. – 1991. – 63(4). P. 82-86.

SUMMARY

THE DYNAMICS OF LIPIDS PEROXIDATION, OF ANTIOXIDANT SYSTEM ACTIVITY AND OF NUCLEOPROTEID EXCHANGE IN THE PATIENTS WITH ISHEMIC HEART DISEASE

Trokhymovych A.A.

137 patients with IHD have been examined. The disturbance of the indices of POL was established in 96,2% of the examined patients. The increase of the level of all investigated indices was revealed.

The disturbance of the indices of AOC was proved in the fall of the level of content of tokopherolli, retinolli and Se in the plasma of the blood.

The results of the analyses of the blood witness that with the development of IHD the definite fall in the content of Se and vitamins E, A in the blood is revealed. The successive decrease of their content in the plasma of the blood in patients suffering from IHD is natural, so that the sharp period of this disease is characterized by the considerable activation of POL.

Hence, the reason of intensifying POL probably is concealed in the considerable decrease of the content of endogenous AO-a. At the same time atherosclerosis is characterized by the increase of the intensity radical-free processes for-um to the considerable loss of the level of endogenous AO-s.

Key words: ischemic heart disease, infarction, lipids peroxidation, vitamins, selen, nucleoproteids