

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, пептична виразка, середні молекули, перекисне окислення ліпідів, лікування.

#### Резюме

Козленко Т.В. Изменение содержания средних молекул и показателей липопероксидации у больных гипертонической болезнью в сочетании с пептической язвой двенадцатиперстной кишки под влиянием комбинированного лечения в амбулаторных условиях.

Содержание средних молекул и интенсивность липопероксидации изучено в динамике стандартного и комбинированного (тиворин и селен-активный) лечения больных гипертонической болезнью в сочетании с пептической язвой двенадцатиперстной кишки. В сравнении со стандартным лечением показано, что комбинированная терапия сопровождается существенной и более быстрой динамикой снижения уровня средних молекул и показателей перекисного окисления липидов, определены пути проведения дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, пептическая язва, средние молекулы, перекисное окисление липидов, лечение.

#### Summary

Kozlenko T.V. Change of medial molecules and peroxide oxidations of lipids intensity in patients with essential hypertension in combination with duodenum peptic ulcer the influence of combined therapy in ambulance treatment.

Medium molecules and activity lipid peroxidation content was explored in dynamics of standard and combined (tivorin and selenium-aktivnyy) therapy (of patients with essential hypertension in combination with duodenum peptic ulcer. In comparison with standard treatment it is shown, that combined therapy goes greater loss dynamics of the medial molecules level and decreased lipid peroxidation activity, detects the ways of the implementation for the further research.

**Key words:** essential hypertension, peptic ulcer, medium molecules, lipid peroxidation, treatment.

*Рецензент: д. мед. н., проф. Л. М. Іванова*

УДК618.173-092:612.018-031:611.63/65]-074

## ЗМІНИ АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Я.В.Лазур

Ужгородський національний університет

#### Вступ

Доведено, що вагому роль в розвитку та прогресуванні ішемії та реперфузії міокарда належить активації пероксидації ліпідів (ПОЛ), регуляцію якого здійснює система антиоксидантного захисту (АОЗ) за участі антиоксидантних ферментів та антиоксидантів "антирадикального потенціалу" плазми [3, 4]. Вихідне зниження антиоксидантного захисту призводить до різкої активації ПОЛ навіть під впливом незначної бактеріальної інфекції, в процесі ацидозу. Внаслідок високої реакційної здатності вільні радикали можуть модифікувати білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти, що призводить до порушення функції органів та тканин [9].

Згідно сучасної концепції хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), патофізіологічною основою прогресуючої обструкції дихальних шляхів є хронічний запальний процес в легенях, коли у відповідь на дію шкідливих факторів зовнішнього середовища порушується баланс між активністю про- та антиоксидантних систем або між активністю протеолітичних чи антипротеолітичних систем. Найбільш чутливою щодо окисного стресу є саме система дихання [1, 2, 7, 8]. Це обумовлено постійним безпосереднім впливом екзогенних оксидантів, які містяться в повітрі, вдиханням тютюнового диму, функціональними особливостями респіраторного тракту, суть яких полягає в можливості ендогенної гіперпродукції оксидантів: ненасичені жирні кислоти легеневої тканини слугують субстратом для реакцій ПОЛ, різноманітні полютанти та мікроорганізми викликають активацію фагоцитів, які продукують при цьому значну кількість АФК. Доведено, що при зменшенні АОЗ активність

процесів вільнорадикального окиснення білків і ліпідів протікає значно інтенсивніше та призводить до значної кількості внутрішньоклітинних перетворень, включаючи апоптоз [3].

**Мета роботи** - дослідження стану системи антиоксидантного захисту системи ферментативної ланки (каталази та супероксиддисмутази) та рівню вітаміну з антиоксидантними властивостями Е у крові.

#### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 123 пацієнти на ІХС у сполученні з ХОЗЛ, у віці від 35 до 64 років (середній вік -  $54,85 \pm 1,09$  років), серед них 78 (63,4%) чоловіків і 45 (36,6%) жінок. Тривалість ІХС від 3 до 20 років (в середньому -  $12,73 \pm 0,65$  років), а ХОЗЛ - від 3 до 12 років, середня тривалість -  $6,9 \pm 1,3$  роки. Серед обстежених хворих негативну звичку (паління) виявлено у 53 чоловік та у 19 жінок (всього 72 хворих; 58,5%).

Діагноз ХОЗЛ і його стадії встановлювали на підставі Наказу № 311 МОЗ України (1999). Ступінь ДН визначалася за результатами клінічних і додаткових методів дослідження і оцінювалася згідно класифікації А.Г. Дембо [7]. ДН 0 ст. діагностовано в 27 (22,0%) хворих ХОЗЛ, ДН I ст. - у 87 (70,7%) пацієнтів, ДН II ст. - в 9 (7,3%) хворих.

Діагноз ІХС встановлювали згідно критеріїв ВООЗ (1999) та рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2007). Усім хворим була проведена стратифікація ризику стабільної стенокардії за клінічною оцінкою та деталізацією історії хвороби, даних об'єктивного обстеження, включаючи електрокардіограми (ЕКГ) в стані спокою у 12 класичних відведеннях (для виявлення можливих гострих вогнищевих, ішемічних і рубцевих змін міокарда, порушень ритму і провідності), оцінкою погіршення функціонального стану.

Для уточнення ФК стабільної стенокардії при відсутності протипоказань хворим проводився велоергометричний тест (ВЕМ) під контролем ЕКГ. При визначенні ФК дотримувалися критеріїв Канадської асоціації серця. Стенокардія напруги встановлена у 82 (66,7%) хворих, з яких II ФК - у 49 (39,8%) хворих і III ФК - у 33 (26,8%) хворих; у решти (41 чол.; 33,3%) - коронаросклероз.

Для оцінки класу серцевої недостатності (СН) користувалися класифікацією хронічної серцевої недостатності Нью-Йоркської асоціації кардіологів - NYHA (1973 р.), що базується на клінічній оцінці наявності і виразності обмеження функціонального стану хворих, тобто їх толерантності до повсякденного фізичного навантаження. У 25 (20,3%) хворих виявлена серцева недостатність ФК II, у решти хворих СН не спостерігалася.

Вивчали активність ферментів системи АОЗ - каталази [3] та супероксиддисмутази (СОД) спектрофотометрично [5]. Визначення концентрації вітаміну Е проводили флюориметричним методом [10]. Концентрацію вітаміну Е вираховували за формулою:

$$C_{\text{зразка}} = \frac{\Phi_{\text{зразка}}}{\Phi_{\text{станд.}}} \times C_{\text{станд.}}, \text{ де}$$

$\Phi_{\text{зразка}}$  - інтенсивність флюоресценції зразка після врахування флюоресценції контрольної проби, нг/мл;

$\Phi_{\text{станд.}}$  - інтенсивність флюоресценції стандартного розчину після врахування флюоресценції контрольної проби, нг/мл;

$C_{\text{станд.}}$  - концентрація речовини в робочому стандартному розчині, мкмоль/л. [10].

Математичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica [6]. При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів в клінічних дослідженнях.

#### Отримані результати та їх обговорення

Важливе значення в регуляції процесів ліпопероксидації належить системі АОЗ організму. Між тим, у хворих на ІХС та ХОЗЛ зі сторони антиоксидантної активності крові відзначалися неоднорідні зміни - концентрація вітаміну Е перевищувала контрольне значення ( $p < 0,01$ ) на фоні зменшення активності ферментів системи АОЗ (каталази та СОД).

Було виявлено зниження активності функціонування системи АОЗ. Активність каталази вірогідно нижча в обстежених пацієнтів із сполученою патологією внутрішніх органів і склала  $9,9 \pm 0,21$  мкмоль/хв. (при нормі  $13,7 \pm 0,25$  мкмоль/хв;  $p < 0,01$ ). Достовірно нижчими були активність ферменту СОД,

який пригнічує процеси ПОЛ на стадії активації кисню, складаючи  $8,51 \pm 0,09\%$  (при нормі  $10,42 \pm 0,11\%$ ;  $p < 0,01$ ), котрий сприяє руйнуванню токсичних продуктів ПОЛ шляхом радикального їх відновлення ( $p < 0,01$ ). У хворих на ІХС, поєднаний з ХОЗЛ мало місце повільне зростання рівня вітаміну Е у плазмі крові (до  $17,04 \pm 0,05$  мкмоль/л; при нормі  $16,26 \pm 0,05$  мкмоль/л). Отже, зниження активності вказаних компонентів АОЗ частково компенсувалось зростанням концентрації природного антиоксиданту вітаміну Е.

На всіх етапах розвитку ІХС, особливо після перенесеного інфаркту міокарду відбувається погіршення показників системи АОЗ, що свідчить про виснаження антиоксидантного захисту. У хворих, які перенесли інфаркт міокарда в анамнезі, активність каталази складала  $10,5 \pm 0,23$  мкмоль/хв ( $p < 0,01$ ) та у пацієнтів без ознак післяінфарктного кардіосклерозу -  $9,2 \pm 0,17$  мкмоль/хв ( $p < 0,01$ ), що в 1,3 та 1,5 рази менше норми (табл.1). Причому в хворих із більш тяжкою формою ІХС на фоні ХОЗЛ каталітична активність вірогідно нижча ( $p < 0,05$ ), що підтверджує виснаженість антиоксидантного захисту в пацієнтів із поєднаним перебігом хвороб внутрішніх органів.

Таблиця 1  
Показники системи АОЗ у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ХОЗЛ

Показник	Норма	Хворі на ІХС із ХОЗЛ	
		Стабільна стенокардія напруги	Післяінфарктний кардіосклероз
Каталаза, мкмоль/хв	$13,7 \pm 0,25$	$10,5 \pm 0,23^*$	$9,2 \pm 0,17^*$
СОД, %	$10,42 \pm 0,11$	$8,61 \pm 0,14^{**}$	$8,37 \pm 0,07^{**}$
вітамін Е, мкмоль/л	$16,26 \pm 0,05$	$17,18 \pm 0,07$	$17,36 \pm 0,15^*$

Достовірно нижчою була активність СОД у пацієнтів на ІХС без наявності післяінфарктного кардіосклерозу, яка становила  $8,61 \pm 0,14\%$  проти  $8,37 \pm 0,07\%$  після перенесеного інфаркту міокарда ( $p < 0,05$ ). В обстежених хворих з наявністю післяінфарктного кардіосклерозу рівень вітаміну Е, який володіє антиоксидантними властивостями, дорівнював  $17,36 \pm 0,15$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Однак у хворих без інфаркту міокарда в анамнезі його рівень складав  $17,18 \pm 0,07$  мкмоль/л, тобто в 1,1 рази вище норми ( $p > 0,05$ ), хоча був нижче ніж у хворих з післяін-

фарктним кардіосклерозом (табл. 1). Виявлені особливості можуть мати практичне значення для розробки оптимального лікування хворих з післяінфарктним кардіосклерозом.

При прогресуванні ІХС (за ступенем зростання ФК) спостерігалось зниження активності СОД, що вказує на виснаження ферментативної ланки антиоксидантного захисту. При стабільній стенокардії напруги ФК I зниження активності СОД було достовірним ( $8,75 \pm 0,21\%$ ;  $p < 0,05$ ). В осіб із стенокардією напруги ФК II активність СОД дорівнювала  $8,52 \pm 0,11\%$  ( $p < 0,01$ ), що в 1,6 рази менше контрольних значень. Найнижчою активність СОД була у хворих на стенокардію напруги ФК III і становила  $8,22 \pm 0,09\%$  ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 2  
Показники АОЗ в обстежених хворих в залежності від вираженості ФК стенокардії (M±m)

Показник	Норма	ФК стенокардії напруги		
		I (n=82)	II (n=49)	III (n=33)
Каталаза, мкмоль/хв	$13,7 \pm 0,25$	$11,3 \pm 0,28^*$	$10,1 \pm 0,32^{**}$	$9,4 \pm 0,35^{**}$
СОД, %	$10,42 \pm 0,11$	$8,75 \pm 0,21^*$	$8,52 \pm 0,11^{**}$	$8,22 \pm 0,09^{**}$
Вітамін Е, мкмоль/л	$16,26 \pm 0,05$	$16,62 \pm 0,04^*$	$17,19 \pm 0,07^*$	$17,44 \pm 0,08^*$

Активність каталази при стенокардії напруги ФК I помірно знизилася до  $11,3 \pm 0,28$  мкмоль/хв (при нормі  $13,7 \pm 0,28$  мкмоль/хв;  $p < 0,05$ ), тобто в 1,2 рази, у хворих з ФК II - до  $10,1 \pm 0,32$  мкмоль/хв, що було в 1,4 рази нижче норми ( $p < 0,01$ ). Максимальне зниження цього ферменту системи АОЗ зареєстровано у пацієнтів з ФК III ( $9,4 \pm 0,35$  мкмоль/хв;  $p < 0,01$ ) (табл. 2).

При низькій активності ферментів АОЗ провідна роль в захисті від продуктів ПОЛ належить природному антиоксиданту вітаміну Е, проте при збільшенні ФК стабільної стенокардії напруги зменшувалася і його концентрація в плазмі (табл. 2). Отже, при тяжкому перебігу ІХС (стенокардія напруги ФК III) супроводжується більш глибоким виснаженням АОС організму.

Аналіз кореляційного зв'язку підтвердив думку про те, що показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у пацієнтів на ІХС у поєднанні з ХОЗЛ мають взаємно стимулюючий характер. Так, зростання активності ВРОЛ супроводжується виснаженням ферментативної ланки АОЗ.

**Висновки**

1. У хворих на ІХС у сполученні з ХОЗЛ відмічалось зменшення активності ферментів (каталази та СОД) системи АОЗ, на фоні зростання рівня вітаміну Е у плазмі крові.

2. Порушення показників АОЗ у хворих із коморбідною патологією залежали від форми ІХС, а також ступеню вираженості ФК стенокардії напруги, що необхідно враховувати в комплексній терапії сполученої патології серцево-судинної та дихальної системи.

**Література**

1. Авдеев С. Н. *Обострение хронической обструктивной болезни легких: современные подходы к диагностике и лечению* / С. Н. Авдеев // Тер. архив. - 2004. - Т. 76., № 11. - С. 43-50.
2. Авдеев С. Н. *Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмонологические взаимоотношения* / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Сердце. - 2006. - №6. - С. 305-309
3. Дубинина Е.Е. *Некоторые особенности функционирования ферментативной антиоксидантной защиты плазмы крови человека* / Е.Е.Дубинина // Биохимия. - 1993. - № 2 (58). - С. 268-273.
4. Дубинина Е.Е. *Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса* / Е.Е. Дубинина // Вопросы медицинской химии. - 2001. - № 6 (47). - С. 561-581.
5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. *Метод определения активности каталазы* // Лаборат.-дело. - 1988.- № 1.- С.16-18.
6. Лапач С.Н. *Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях* / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Моррион, 2002. - 160 с.
7. Лещенко И.В. *Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких* / И.В. Лещенко, Н.А. Эсаулова // Пульмонология. - 2005.- №3. - С. 101-111.
8. Нейко Є. М. *Механізми виникнення дисфункції міокарда у хворих на хронічний обструктивний синдром* / Є. М. Нейко, І. В. Кожевнікова, Р. І. Яцишин // Архів клінічної медицини. - 2004.- №2(6).- С. 29-32.

9. Павлюченко И.И. *Особенности изменения активности ферментов антиоксидантной системы у больных* / И.И.Павлюченко, И.А.Луговая, А.А.Басов // Аллергология и иммунология. - 2005.- Т.6, № 4. - С. 480-484.

10.Черняускене Р.Ч. *Одновременное флюориметрическое определение концентрации витаминов А и Е в сыворотке крови* / Р.Ч. Черняускене, З.З. Вашкавичене, П.С.Грибаускас // Лаб. дело.- 1984.- № 6.- С. 362-365.

**Резюме**

**Лазур Я.В.** *Зміни антиоксидантного гомеостазу крові у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень.*

Під час дослідження нами було виявлено, що у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у сполученні з хронічним обструктивним запаленням легень (ХОЗЛ) відмічалось зменшення активності ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ), на фоні зростання рівня вітаміну Е у плазмі крові. Встановлено, що порушення показників АОЗ у хворих із коморбідною патологією залежали від форми ІХС, а також ступеню вираженості функціонального класу стенокардії напруги.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне запалення легень, антиоксидантний захист.

**Резюме**

**Лазур Я.В.** *Изменения антиоксидантного гомеостаза крови больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких.*

Во время исследования было установлено, что у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) отмечалось уменьшение активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) на фоне возрастания уровня витамина Е в плазме крови. Установлено, что нарушение показателей АОЗ у больных с коморбидной патологией зависели от формы ИБС, а также степени выраженности функционального класса стенокардии напряжения.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническое обструктивное заболевание легких, антиоксидантная защита.

**Summary**

**Lazur Ya. V.** *Changes of antioxidant homeostasis blood of patients with ischemic heart trouble in combination with the chronic obstructive lung disease.*

It was set during research, that for patients with ischemic heart trouble (IHT) in combination with the chronic obstructive lung disease (COOLD) diminishing of activity of enzymes of antioxiode defence (AOD) was marked on a background growth of level of vitamin of E in plasma of blood. It is set that violation of indexes of AOD for patients with mix pathologic depended on the form of IHT, and also degree of expressed of functional class the stenocardia of tension.

**Key words:** ischemic heart trouble, chronic obstructive luns disease, antioxiode defence.

**Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г.Бурмак**